

# GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELEN- REPERTORIUM 2024



BCFi

BELGISCH CENTRUM VOOR  
FARMACOTHERAPEUTISCHE INFORMATIE

# Afkortingen

ademgest. = *ademgestuurd*  
alc. = *alcoholisch*  
amp. = *ampul*  
anti-Xa = *anti-factor Xa*  
auric. = *auriculair*  
bew. = *bewaarmiddel*  
bruisgran. = *bruisgranulaat*  
bruispdr. = *bruispoeder*  
bruistabl. = *bruistablet*  
bucc. = *buccaal*  
caps. = *capsule*  
CFU = *kolonie vormende eenheden*  
conc. = *concentraat*  
cut. = *cutaan*  
deelb. = *deelbaar*  
dent. = *dentaal*  
disp. = *dispergeerbaar*  
dos. = *dosis*  
dr. = *druppel*  
drinkb. = *drinkbaar*  
druppelfl. = *druppelfles*  
emuls. = *emulsie*  
endocerv. = *endocervicaal*  
endotrach. = *endotracheopulmonair*  
epidur. = *epiduraal*  
epilaes. = *epilaesiaal*  
eq. = *equivalent*  
filmomh. = *filmomhuld*  
flac. = *flacon*  
gastr. = *gastrisch*  
gastro-ent. = *gastro-enteraal*  
geïmpr. = *geïmpregneerd*  
geregul. = *gereguleerd*  
gingiv. = *gingivaal*  
glob. = *globule*  
gran. = *granulaat*  
H.G. = *hospitaalgebruik*  
i.art. = *intra-arterieel*  
i.artic. = *intra-articulair*  
i.burs. = *intra-bursaal*  
i.camer. = *intracameraal*  
i.card. = *intracardiaal*  
i.cavern. = *intracaverneus*  
i.cistern. = *intracisternaal*  
i.derm. = *intradermaal*  
i.laes. = *intralesionaal*  
i.m. = *intramusculair*  
inf. = *infusie*  
infiltr. = *infiltratie*  
inhal. = *inhalatie*  
inj. = *injectie*  
instill. = *instillatie*  
i.ocul. = *intra-oculair*  
i.oss. = *intra-ossaal*  
i.perit. = *intraperitoneaal*  
i.pleur. = *intrapleuraal*  
IR = *reactiviteitsindex*  
i.thec. = *intrathecaal*

i.tumor. = *intratumoraal*  
i.uter. = *intra-uterien*  
i.v. = *intraveneus*  
i.ventr. = *intraventriculair*  
i.vesic. = *intravesicaal*  
i.vitr. = *intravitreaal*  
KIE = *kallidinogenase-inactivatoreenheid*  
laryngofar. = *laryngofaryngeaal*  
lok. = *lokaal*  
m. = *maand*  
maagsapresist. = *maagsapersistent*  
max. = *maximum*  
medic. = *medicinaal*  
mEq = *milli-equivalent*  
(M)(I)E = *(miljoen) (internationale) eenheid*  
nas. = *nasaal*  
ocul. = *oculair*  
omh. = *omhuld*  
opl(oss). = *oplossing*  
oplosb. = *oplosbaar*  
or. = *oraal*  
orodisp. = *orodispergeerbaar*  
orofar. = *orofaryngeaal*  
oromuc. = *oromucosaal*  
p.artic. = *peri-articulair*  
patr. = *patroon*  
p.d. = *per dag*  
pdr. = *poeder*  
p.neur. = *perineuraal*  
p.odont. = *peri-odontaal*  
ppm = *deeltjes per miljoen*  
rect. = *rectaal*  
s.c. = *subcutaan*  
s.conj. = *subconjunctivaal*  
SKP = *Samenvatting van de Kenmerken van het Product*  
s.mucos. = *submucosaal*  
solv. = *solvent*  
SQ-T = *gestandaardiseerde kwaliteitseenheid tablet*  
subling. = *sublinguaal*  
susp. = *suspensie*  
tabl. = *tablet*  
TE = *tuberculine eenheid*  
TMF = *Therapeutisch Magistraal Formularium*  
transderm. = *transdermaal*  
urethr. = *urethraal*  
vag. = *vaginaal*  
verl. = *verlengde*  
vloeist. = *vloeistof*  
voorgev. = *voorgevulde*  
vrijst. = *vrijstelling*

## **GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM 2024**

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie  
(Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique)

vzw, erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Website: [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

### **Adres**

BCFI  
p.a. FAGG  
Galileelaan 5/03  
1210 Brussel

### **Ons contacteren**

Over onze publicaties  
[redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be)

Over de geneesmiddelen  
[specialiteiten@bcfi.be](mailto:specialiteiten@bcfi.be)

Om uw gegevens aan te passen  
[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be)

Ons IT-team  
[informatica@bcfi.be](mailto:informatica@bcfi.be)

### **Redactieraad**

Hoofdredacteurs:

Prof. Dr T. Christiaens, Prof. Dr J.M. Maloteaux, Dr E. van Leeuwen

Redacteurs:

A. Baitar, B. Bosier, C. Bertrand, L. Cuitte, C. Denis, C. Devillers, G. Goesaert, H. Habraken, N. Mortier, S. Thooft, J. Vandenhoven, A. Vanermen, C. Veys

Verantwoordelijke uitgever: Thierry Christiaens, Nekkersberglaan 31, 9000 Gent

© De informatie die verschijnt in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Inleiding	2
1. Cardiovasculair stelsel	61
2. Bloed en stolling	117
3. Gastro-intestinaal stelsel	146
4. Ademhalingsstelsel	175
5. Hormonaal stelsel	193
6. Gynaeco-obstetrie	223
7. Urogenitaal stelsel	252
8. Pijn en koorts	261
9. Osteo-articulaire aandoeningen	277
10. Zenuwstelsel	300
11. Infecties	379
12. Immuniteit	479
13. Antitumorale middelen	581
14. Mineralen en vitaminen	608
15. Dermatologie	624
16. Oftalmologie	653
17. Neus-Keel-Oren	666
18. Anesthesie	677
19. Diagnostica	682
20. Diverse geneesmiddelen	686



## Inleiding

### INL. 1. Totstandkoming en doel van het Repertorium

Het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* (hier verder vermeld als “het Repertorium”) wordt gepubliceerd door het **“Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie” (BCFI)**. Het BCFI is een vzw erkend en gesubsidieerd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) (zie [bcfi.be](http://bcfi.be) & Over ons).

De inleidende teksten van elk hoofdstuk worden eenmaal per jaar volledig herzien, en worden tussen december en juni op de website gepubliceerd. De specialiteiten op de website worden minstens driemaal per maand bijgewerkt (zie *Inl.2.2.2.*).

**PDF-versies** van het Repertorium kunnen gedownload worden:

U vindt de **mobiele app van het Repertorium** in de Google Play Store (Android) en de Apple Store (iOS) door te zoeken op de term “BCFI”.

*Doel van het Repertorium*

Het doel van het Repertorium is onafhankelijke en praktisch bruikbare informatie over geneesmiddelen te verstrekken aan gezondheidswerkers. De bedoeling is het **rationeel gebruik van geneesmiddelen** te bevorderen. Rationeel gebruik betekent dat enkel geneesmiddelen worden aangewend waarvoor gevalideerde studies bestaan, dat men deze geneesmiddelen adequaat gebruikt (qua indicaties, contra-indicaties, dosering, interacties...) en dat men rekening houdt met hun kostprijs. In dit verband dient de notie van “op evidentie gebaseerde farmacotherapie” te worden vermeld: het is belangrijk te weten wat de evidentie omtrent de risico-batenverhouding van een geneesmiddel is.

De Wereldgezondheidsorganisatie raadt in haar ‘*Guide to Good Prescribing*’ aan om bij het voorschrijven van een geneesmiddel rekening te houden met volgende criteria: **werkzaamheid, veiligheid, geschiktheid voor de individuele patiënt** (o.a. contra-indicaties en farmaceutische vorm) en kostprijs. Men dient hierbij rekening te houden met de **kostprijs** voor het individu en deze voor de gemeenschap. Daarom worden in het Repertorium de prijzen van de verschillende verpakkingen en hun eventuele terugbetalingsvoorwaarden gegeven. Er zijn ook prijsvergelijkingstabellen beschikbaar, zichtbaar na aanklikken van “per groepsnaam” of van het eurosymbool ter hoogte van de verpakking.

*Website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)*

Op de website kunnen onder de **hoofding “Publicaties”**, naast het **Repertorium**, ook volgende **BCFI-publicaties** worden geraadpleegd

Ook de **BAPCOC-gids** is in PDF-versie te vinden onder de hoofding “Publicaties”.

Op de homepage verschijnen onder de titel **Nieuws** al onze berichten en artikels.

De rubriek **Nieuwigheden geneesmiddelen in de Folia** bespreekt per maand de nieuwe actieve bestanddelen en de voor de algemene praktijk belangrijke wijzigingen met betrekking tot nieuwe indicaties, terugbetalingen en stopzettingen en onderbrekingen (&gt; 1 jaar) van commercialisatie.

Via onze wekelijkse nieuwsbrief **Weekly Folia** bezorgen we **elke vrijdag** een overzichtelijke samenvatting van de nieuwe Folia-artikels die verschenen zijn op onze website. Inschrijven op de Folia Weekly kan via *deze link*. De laatste vrijdag van de maand worden alle Folia-artikels van de maand gebundeld in PDF, die gemakkelijk kan gedownload worden. Alle Folia-artikels zijn online beschikbaar, gegroepeerd per maand, via de *mainpage van de Folia*.

Op de website van de **diergeneeskundige afdeling van het BCFI** ([www.vetcompendium.be](http://www.vetcompendium.be), bestemd voor dierenartsen en apothekers) is de farmacotherapeutische informatie over de in België beschikbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik terug te vinden.

**Dankwoord**



Dit Repertorium wordt uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI.

De Redactieraad is als volgt samengesteld:

- Hoofdredacteurs: Prof. Dr T. Christiaens, Prof. Dr J.M. Maloteaux en Dr. E. Van Leeuwen
- Redacteurs: A. Baitar, C. Bertrand, B. Bosier, L. Cuitte, C. Defrance, C. Denis, C. Devillers, G. Goesaert, H. Habraken, N. Mortier, S. Thooft, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, C. Veys

De Redactieraad wordt bijgestaan door de equipes Monitoring literatuur (N. Mortier, A. Nonneman (WOREL)), Specialiteiten (L. Hamtiaux, I. Latour), Administratieve ondersteuning (C. De Smet, J. Neyt, M. Rymen), Informatica (O. Couneson, S. Dumon, J. Simon, C. Romain), Communicatie (F. Coppens), Vertaling (V. Mortelmans, J. De Bie) en Directie (S. Brillon).

De leden van de Redactieraad ondertekenden een algemene belangenverklaring.

Bij de jaarlijkse herziening worden de verschillende hoofdstukken van het Repertorium nagelezen door experts in elk domein. Er werd hen gevraagd belangen die zouden kunnen leiden tot belangenconflicten, mee te delen. Wij danken in het bijzonder volgende experts die voor deze editie van het Repertorium hun commentaren bezorgden: K. Allegaert, M.H. Antoine, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, G. Beuken, D. Bijl, M. Bogaert, K. Boussey, P. Calle, P. Carillo-Santistevé, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, A. Dalozé, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, M. De Lausnay, G. De Loof, M. De Maesschalck, P. De Paepe, F. De Keyser, E. De Leenheer, A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, E. Derom, J. Devulder, N. D'Haese, B. D'Hooghe, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, L. Galanti, G. Laekeman, C. Lambert, B. Lapauw, R. Lefebvre, B. Le Polain de Waroux, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, S. Patris, A. Persu, M. Petrovic, M. Ponchon, J-C Preiser, H. Reyckler, T. Roisin, S. Rutjens, P. Santens, J. Schoenen, S. Smet, B. Swennen, G. Top, G. T'Sjoen, L. Van Bortel, P. Van den Bergh, S. Vandaele, L. Vansnick, E. Van Leeuwen, K. van Rijckevorsel, S. Van Wessel, M. Van Winckel, M. Ventura, H. Verhelst, J. Warlin, R. Westhovens, S. Wyckaert, C. Wyns. We verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

De hoofdredacteurs		
Prof. Dr. T. Christiaens		Prof. Dr. J.M. Maloteaux

24 juni 2023

## INL. 2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium

Om een rationele keuze te vergemakkelijken, zijn in het Repertorium **de in België beschikbare geneesmiddelspecialiteiten** op basis van hun farmacologische en therapeutische eigenschappen gegroepeerd in **twintig hoofdstukken**. Meestal zijn er per hoofdstuk meerdere klassen geneesmiddelen. De vergunde homeopathische geneesmiddelen worden vermeld in het hoofdstuk "Diverse geneesmiddelen". Voedingssupplementen en medische hulpmiddelen zijn niet opgenomen, met uitzondering van (1) de **actieve verbandmiddelen** waarvoor het RIZIV een tegemoetkoming voorziet voor patiënten met chronische wonden, en (2) de **koperspiraaltjes**.

Hieronder worden voor de verschillende rubrieken van het Repertorium de inhoud en de gevolgde methodologie toegelicht, gevolgd door uitleg over de specialiteiten. We verwijzen ook naar het document "**Methodologie voor de publicaties van het BCFI**", dat u kunt raadplegen via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) &gt; Over ons &gt; Onze missie.

We verwijzen ook naar de **e-learning**: "*Wegwijs in het Repertorium*".



## **INL. 2.1. De rubrieken in de Inleidende teksten**

### **INL. 2.1.1. De rubriek “Plaatsbepaling”**

De bedoeling van deze rubriek is de geneesmiddelen te situeren vanuit het standpunt van het BCFI en een rationele keuze te vergemakkelijken. Voor elke klasse van geneesmiddelen worden in deze rubriek de voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen gegeven.

Waar mogelijk steunt het BCFI zijn oordeel op correct uitgevoerd gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek, met de nodige aandacht voor de selectie van de onderzoekspopulatie en de keuze van klinisch relevante eindpunten (mortaliteit, morbiditeit, levenskwaliteit). Bij gebrek aan dit type studies moet men er op bedacht zijn dat de kwaliteit van de onderbouwing minder sterk is; in de rubriek “Plaatsbepaling” wordt dit verduidelijkt.

Het BCFI volgt een aantal standaardbronnen op: een aantal tijdschriften (o.a. *BMJ, JAMA, Lancet, NEJM*), de *Cochrane Database of Systematic Reviews*, een aantal *Journal Clubs* (bv. *NEJM J Watch* en *ACP Journal Club*), ISDB-tijdschriften en andere onafhankelijke geneesmiddeleninformatiebronnen (bv. *Australian Prescriber, Drug and Therapeutic Bulletin, La Revue Prescrire, Geneesmiddelenbulletin, Pharma Selecta, The Medical Letter*), de richtlijnen van een aantal organisaties (o.a. *NHG, NICE*) en de berichten van gezondheidsinstanties (vooral FAGG en EMA). We verwijzen ook naar het document “Methodologie voor de publicaties van het BCFI”, dat u kunt raadplegen via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) > Over ons > Onze missie

In de rubriek “Plaatsbepaling” worden soms therapeutische toepassingen besproken die (nog) niet als indicaties in de SKP te vinden zijn (*off-label* gebruik); als een indicatie wordt besproken die niet in de SKP staat, wordt dit expliciet vermeld [in verband met *off-label* voorschrijven van geneesmiddelen, zie *Folia december 2021*].

Sommige geneesmiddelen hebben een duidelijk negatieve risico-batenverhouding: dit wordt aangeduid door een expliciete vermelding in de tekst, of door de vermelding “Dosering -- (af te raden geneesmiddel)” ter hoogte van de specialiteit.

Het BCFI hanteert geen specifieke benadering voor geneesmiddelen op basis van planten [zie *Folia juli 2015*] of voor homeopathische geneesmiddelen [zie *Folia november 2010*]: elk geneesmiddel, van welke aard ook, dient geëvalueerd te worden op basis van bewezen doeltreffendheid, veiligheid, kwaliteit, gebruiksgemak en prijs.

### **INL. 2.1.2. De rubriek “Indicaties (synthese van de SKP)”**

In het Repertorium worden niet noodzakelijk alle indicaties vermeld die in de SKP staan; daarom is de rubriekstitel “Indicaties (synthese van de SKP)”. Er wordt gestreefd naar een vereenvoudiging van wat in de rubriek “Indicaties” van de SKP.

Sommige generieken hebben niet alle indicaties van het referentiemiddel als indicatie in hun SKP; in het Repertorium wordt hiermee geen rekening gehouden.

In de rubriek “Indicaties” van het Repertorium worden geen indicaties vermeld die niet in de SKP staan; waar relevant worden “*off-label*” indicaties vermeld in de rubriek “Plaatsbepaling” (zie hoger).

### **INL. 2.1.3. De rubriek “Contra-indicaties”**

Als voornaamste bron voor de contra-indicaties opgenomen in het Repertorium worden volgende bronnen gebruikt: *British National Formulary, Martindale* en de belangrijkste contra-indicaties in de SKP. Voor recent geïntroduceerde geneesmiddelen baseren we ons op de belangrijkste contra-indicaties in de SKP. Het onderscheid tussen “contra-indicaties” en “bijzondere voorzorgen” (zie *Inl.2.1.7*) is dikwijls moeilijk en deze informatie wordt





soms verschillend gecatalogeerd in de SKP van analoge producten.

In sommige SKP's wordt het gelijktijdig toedienen van bepaalde andere geneesmiddelen als contra-indicatie vermeld omwille van een risico van interactie. In het Repertorium worden interacties niet als contra-indicatie vermeld, omdat dit door de firma's niet systematisch wordt gedaan. De methodologie rond interacties wordt vermeld in *Inl.2.1.6*.

In de meeste SKP's wordt allergie aan het actieve bestanddeel of andere bestanddelen van het geneesmiddel als contra-indicatie vermeld. In het Repertorium wordt dit niet als contra-indicatie opgenomen.

- **Nierinsufficiëntie als contra-indicatie**

- In de rubriek "Contra-indicaties" in dit Repertorium wordt (ernstige) nierinsufficiëntie alleen vermeld indien dit expliciet in de desbetreffende rubriek van de SKP staat.
- Ter hoogte van de specialiteiten wordt met een symbool aangeduid of er in de SKP een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd. Wanneer er tussen de SKP van specialiteiten op basis van hetzelfde actieve bestanddeel op dit gebied verschillen bestaan, wordt het meest voorzichtige symbool gekozen.
- Het **symbool**  betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinineklaring van 15 tot 30 ml/min.) wordt geadviseerd.
- Het **symbool**  betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie reeds wordt geadviseerd vanaf matige nierinsufficiëntie (vanaf een creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.
- Bij ESRD (*End Stage Renal Disease*, gedefinieerd als creatinineklaring lager dan 15 ml/min.) zijn er altijd speciale voorzorgen te nemen in verband met dosisreductie of contra-indicaties: gezien dit behoort tot de specialistische praktijk wordt dit in het Repertorium niet vermeld.
- De symbolen worden toegekend op basis van de informatie in de SKP. Er dient opgemerkt dat in de SKP deze boodschappen wisselend en soms onduidelijk verwoord worden. Interpretatie speelt in zekere mate mee in het toekennen van de hierboven vermelde symbolen. Er is ook in vele gevallen geen overeenkomst tussen wat in de SKP vermeld wordt, en wat in allerlei bronnen daaromtrent wordt gezegd; daarenboven zijn er dikwijls discrepanties tussen bronnen onderling.

- **Leverlijden als contra-indicatie**

- In de rubriek "Contra-indicaties" van dit Repertorium wordt leverlijden slechts vermeld als dit expliciet in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP staat. Daarbij worden meestal de termen "leverinsufficiëntie" of "ernstige leverinsufficiëntie" gebruikt naargelang de vermelding in de SKP. Meestal is er in de SKP geen vermelding of het bij leverlijden om cirrose gaat.
- Specifiek rond cirrose als contra-indicatie, is informatie terug te vinden in het hoofdstuk "Levercirrose" van Commentaren Medicatiebewaking (Nederland, betalend). Commentaren Medicatiebewaking steunt zich in dit verband op de vrij beschikbare website [www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl). Er dient op gewezen te worden dat de Nederlandse evaluatie slechts voor een deel van de geneesmiddelen is gebeurd. In deze bron worden sommige geneesmiddelen als "onveilig bij levercirrose" beoordeeld, d.w.z. te vermijden, wat overeenkomt met een contra-indicatie. Waar dit het geval is wordt dit vermeld in onze rubriek "Contra-indicaties", los van wat in de SKP staat.
- In zeldzame gevallen is een middel volgens de SKP gecontra-indiceerd bij leverlijden, maar wordt het in de Nederlandse evaluatie beoordeeld als "veilig bij levercirrose". In dat geval wordt dit **expliciet** vermeld in onze rubriek "Contra-indicaties".

#### **INL. 2.1.4. De rubriek "Ongewenste effecten"**

Voor de algemene principes betreffende ongewenste effecten en details over een aantal ongewenste effecten, zie *Inl.6.2*.

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?





In het Repertorium worden alleen de belangrijkste ongewenste effecten vermeld: de frequente en deze met belangrijke klinische gevolgen. Als voornaamste bronnen worden gebruikt: *Martindale*, *British National Formulary*, Farmacotherapeutisch Kompas en de SKP's, alsook waarschuwingen van gezondheidsinstanties zoals het Belgische FAGG en het Europese geneesmiddelenagentschap EMA. Voor recent geïntroduceerde geneesmiddelen baseren we ons op de belangrijkste ongewenste effecten in de SKP. Het blijft zeer moeilijk binnen de ongewenste effecten een keuze te maken tussen volledigheid en overzicht.

Voor meer details blijft het noodzakelijk de SKP en andere bronnen te consulteren.

### **INL. 2.1.5. De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”**

Voor de algemene principes over gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, zie *Inl.6.4.* en *Inl.6.5.*

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?

### **INL. 2.1.6. De rubriek “Interacties”**

Voor de algemene principes over interacties, zie *Inl.6.3.*

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?

In de rubrieken “Interacties” in het Repertorium worden zowel farmacodynamische interacties als farmacokinetische interacties vermeld.

De farmacokinetische interacties betreffen vooral de interacties ter hoogte van cytochroom P450 (CYP) en P-glycoproteïne (P-gp). Naast de informatie in de rubrieken, zijn er ook volgende tabellen.

- *Tabel 1c.* en *Tabel 1e.*: de substraten, de inhibitoren en de inductoren van de verschillende CYP-iso-enzymen;
- *Tabel 1d.* en *Tabel 1e.*: de substraten, de inhibitoren en de inductoren van P-gp.

In *Tabel 2a.* in *2.1.2.1.1.* worden de interacties met de vitamine K-antagonisten vermeld; het gaat daarbij zowel om farmacokinetische als om farmacodynamische interacties.

#### **INL. 2.1.6.1. Methodologie voor de farmacodynamische interacties**

*Stockley's Drug Interactions* en *Stockley's Herbal Medicines Interactions* (voor geneesmiddelen op basis van planten) worden als voornaamste bron gebruikt. Voor nieuwe geneesmiddelen die dikwijls nog niet in de standaardwerken zijn opgenomen en voor geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt is de informatie gebaseerd op de klinisch relevante interacties vermeld in de SKP. Het niet vermelden in het Repertorium van een interactie betekent niet dat er zich geen probleem kan voordoen.

#### **INL. 2.1.6.2. Methodologie voor de CYP-interactietabellen en de P-gp-interactietabellen**

Deze tabellen komen tot stand via een gestandaardiseerde methodologie.

- **De CYP- en P-gp-substraten:** substraten worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens één van de volgende bronnen worden geciteerd: (1) *Stockley's Drug Interactions* en (2) *The Top 100 Drug Interactions*.
- **De CYP- en P-gp-inhibitoren en inductoren:** worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens twee van de volgende bronnen worden geciteerd: (1) *Stockley's Drug Interactions*, (2) *The Top 100 Drug Interactions*, en (3) *Commentaren Medicatiebewaking*.
- De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn **in vetjes aangeduid**. Dit wil niet zeggen dat interacties met niet-vetjes aangeduide geneesmiddelen geen risico inhouden.
  - De in **vetjes aangeduide substraten** betreffen een selectie van geneesmiddelen waarbij kleine doseringsschommelingen door gebruik samen met een inhibitor kunnen leiden tot ernstige ongewenste effecten: zie *Inl.6.2.* voor de betreffende geneesmiddelen.



- De in **vetjes aangeduide** CYP- en P-gp-inhibitoren en -inductoren zijn de geneesmiddelen die in minstens twee van onze bronnen als “potente” inhibitor of inductor worden vermeld”.
- In de interactietabellen worden prodrugs aangeduid door tussen haakjes “prodrug” toe te voegen. Prodrugs zijn geneesmiddelen die moeten worden gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet om hun werking uit te oefenen. Voor CYP-gemedieerde interacties houdt dit bv. in dat een CYP-inductor het effect kan versterken, en dat een CYP-inhibitor het effect kan verminderen. Voorbeelden van ruim gebruikte prodrugs zijn: clopidogrel, codeïne, tramadol, tamoxifen en prasugrel.
- Voor nieuwe geneesmiddelen die dikwijls nog niet in de standaardwerken zijn opgenomen en voor geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt is de informatie gebaseerd op de de SKP. Ook hier worden interacties enkel vermeld als er evidentie is uit “in vivo”-studies, niet op basis van gegevens uit “in vitro”-studies.

Ondanks onze gestandaardiseerde methodologie blijft het geen gemakkelijke beslissing een bepaald substraat of een bepaalde inductor of inhibitor al dan niet te vermelden. Dikwijls ontbreekt immers de evidentie voor de klinische relevantie van de interacties en er is soms opvallende discrepantie tussen de verschillende bronnen. Het niet vermelden in het Repertorium van een interactie betekent niet dat elk interactierisico uitgesloten is.

### **INL. 2.1.7. De rubriek “Bijzondere voorzorgen”**

- In deze rubriek wordt, waar relevant, bijzondere aandacht gevraagd voor specifieke doelgroepen, bv. kinderen, patiënten met nierlijden (*zie Inl.6.1.2.1.*) of met leverlijden (*zie Inl.6.1.2.2.*). Daarnaast worden ook specifieke maatregelen vermeld die van belang zijn voor de patiënt, bv. bloedcontroles of op te volgen klinische parameters. Het is niet altijd duidelijk of een bepaald probleem in deze rubriek of in de rubriek “Contra-indicaties” dient vermeld te worden”.

- In dit Repertorium wordt ter hoogte van de specialiteiten aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de SKP. Voor meer uitleg, *zie Inl.2.1.3.*

### **INL. 2.1.8. De rubriek “Dosering” of “Toediening en dosering”**

Tenzij anders vermeld, zijn de doseringen die in dit Repertorium worden gegeven, deze voor volwassenen zonder manifeste nier- of leverfunctiestoornis, en dit in afwezigheid van belangrijke interacties.

Het gaat dikwijls om de dosering die in de SKP wordt gegeven. Deze dosering wordt wel getoetst aan gegevens uit de literatuur of uit de recentste editie van het standaardwerk *Martindale*; daardoor zijn er soms discrepanties tussen de dosering vermeld in het Repertorium en deze in de SKP.

De gevoeligheid van de eindorganen en de dispositie van het geneesmiddel in het organisme kunnen van persoon tot persoon sterk verschillen: het gaat hier dan ook om gemiddelde doseringen die dikwijls dienen aangepast te worden in functie van de karakteristieken van de patiënt. In *Inl.6.1.* worden enkele algemene adviezen over de aanpassing van de dosering in functie van leeftijd, ziekte-toestanden en genetische aanleg, en over plasmaconcentratie monitoring gegeven.

Voor specialiteiten voorbehouden voor hospitaalgebruik of voor specialistisch gebruik, wordt geen dosering vermeld. Evenmin wordt de dosering gegeven voor geneesmiddelen voor uitwendig gebruik, voor hoestsiropen enz.

Wanneer in deze rubriek ook informatie worden gegeven over de wijze en/of het ogenblik van toediening, is de rubriekstitel “Toediening en dosering”.

Sommige geneesmiddelen hebben een duidelijk negatieve risico-batenverhouding: dit wordt aangeduid door een expliciete vermelding in de tekst, of door de vermelding “*Dosering* -- (af te raden geneesmiddel)” ter hoogte van de specialiteit.



## INL. 2.2. De specialiteiten

### INL. 2.2.1. Welke specialiteiten, medische hulpmiddelen en magistrale bereidingen worden vermeld?

In het Repertorium worden enkel middelen opgenomen die **als geneesmiddel vergund** (“geregistreerd”) zijn (bron: Authentieke Bron Geneesmiddelen (SAM, via *SAM viewer*)).

Daarnaast worden ook **volgende medische hulpmiddelen** opgenomen: (1) de actieve verbandmiddelen waarvoor het RIZIV een tegemoetkoming voorziet voor patiënten met chronische wonden, en (2) de koperhoudende intra-uteriene devices (IUD's).

In de apotheek zijn ook producten beschikbaar die niet als geneesmiddel zijn vergund, zoals voedingssupplementen en cosmetische producten, maar die er soms uitzien als geneesmiddelen; deze producten worden niet vermeld in dit Repertorium. Een discussie over planten als geneesmiddel en als voedingssupplement is te lezen in *Minerva 2021;20:66-8*.

**Magistrale bereidingen** worden in het Repertorium enkel vermeld wanneer geen adequate specialiteit beschikbaar is. Het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF) wordt in principe als bron genomen wanneer in dit Repertorium een magistrale bereiding wordt voorgesteld. Het *TMF* wordt uitgegeven door het FAGG, en bevat magistrale bereidingen gevalideerd voor wat betreft bereiding en stabiliteit.

### INL. 2.2.2. Updating van de informatie over de specialiteiten

De specialiteiten worden **minstens driemaal per maand** bijgewerkt.

Wanneer u zoekt naar een **pas gecommmercialiseerde specialiteit die nog geen plaats in het Repertorium heeft gekregen**, wordt u doorverwezen naar een tijdelijke pagina waar men de informatie zoals samenstelling, farmaceutische vorm, sterkte, prijs, wettelijk kader en terugbetalingsmodaliteiten, evenals de SKP en de bijsluiter kan raadplegen op de gebruikelijke manier.

De rubriek **“Nieuwigheden geneesmiddelen”** in de Folia bespreekt elke maand de nieuwe actieve bestanddelen en de voor de algemene praktijk belangrijke wijzigingen met betrekking tot nieuwe indicaties, terugbetalingen en stopzettingen en onderbrekingen (> 1 jaar) van commercialisatie.

Via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) > *Publicaties* > *Update geneesmiddelen* zijn elke maand in PDF de belangrijkste wijzigingen over te specialiteiten in het Repertorium te vinden.

### INL. 2.2.3. De specialiteitsnaam

Als **specialiteitsnaam** wordt in dit Repertorium de benaming van het geneesmiddel vermeld, zonder toevoeging van de sterkte en de farmaceutische vorm. Termen zoals bv. Retard en Forte worden vermeld bij de farmaceutische vormen wanneer ze deel uitmaken van de officiële benaming van het geneesmiddel.

### INL. 2.2.4. Weergave “Per groepsnaam”, prijsvergelijkingstabellen en codes

### INL. 2.2.5. De firmanaam

De **firmanaam** is deze van de firma die de vergunning voor het in de handel brengen bezit, en die verantwoordelijk is voor de informatie. De firmanaam wordt telkens tussen haakjes bij elke specialiteitsnaam vermeld.

Indien het gaat om een buitenlandse firma wordt de Belgische verdeler of lokale vertegenwoordiger vermeld. Indien er in België geen contactpunt is, wordt de buitenlandse firma vermeld.

### INL. 2.2.6. De samenstelling aan actieve bestanddelen en de sterkte, en “hulpstoffen met erkende werking”

De **samenstelling aan actieve bestanddelen** wordt voor elke specialiteit vermeld. De Nederlandstalige versie van de algemene internationale benaming (*International Non-Proprietary Name* of *INN*) van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt gebruikt wanneer deze beschikbaar is.



De **sterkte van het geneesmiddel** is de hoeveelheid actief bestanddeel per eenheid. Een geneesmiddelenmolecule kan beschikbaar zijn als zout, ester of ander derivaat. Wanneer de vermelde **sterkte van het geneesmiddel** slaat op de volledige molecule (bv. zout of ester), volgt dit bijgevoegde deel na een komma, bv. "morphine, sulfaat". Wanneer de vermelde sterkte van het geneesmiddel gebaseerd is op de actieve component van de molecule alleen, wordt in het Repertorium het bijgevoegde deel tussen haakjes getoond, bv. "naloxon (hydrochloride)".

**Hulpstoffen met erkende werking** zijn hulpstoffen die bij bepaalde patiënten voorzorgsmaatregelen noodzakelijk kunnen maken (zie website FAGG, website EMA en de EMA-lijst van hulpstoffen met erkende werking voor meer details). Het gaat onder andere om bepaalde kleurstoffen of bewaarmiddelen, ethanol, aspartaam, gluten. Bij overschakelen van de ene specialiteit naar de andere (zie Inl.3.) is het nuttig de aanwezigheid van kleurstoffen of bewaarmiddelen na te gaan bij voorschrijven voor patiënten met allergische antecedenten, de aanwezigheid van aspartaam bij patiënten met fenylketonurie, de aanwezigheid van fructose, sacharose en/of sorbitol bij patiënten met congenitale fructose-intolerantie, of de aanwezigheid van gluten bij coeliakie-patiënten.

De hulpstoffen worden steeds vermeld in de SKP. In het Repertorium worden voor de vaccins de allergiserende hulpstoffen en voor de oftalmologische middelen de bewaarmiddelen vermeld ter hoogte van de specialiteiten, met een jaarlijkse update. Voor bruispreparaten wordt in de rubrieken "Bijzondere voorzorgen" gewezen op de aanwezigheid van natrium en de mogelijke problemen bij patiënten op een streng zoutarm dieet.

### INL. 2.2.7. De toedieningswegen en farmaceutische vormen

De toedieningswegen en farmaceutische vormen worden vermeld op basis van gegevens uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Het BCFI gebruikt de standaardtermen en afgeleiden uit de "European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare" (EDQM). De standaardtermen en hun definities kunnen geraadpleegd worden via <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>.

Een aantal termen die gebruikt worden in het Repertorium worden hier verduidelijkt (zie ook lijst afkortingen in Inl.2.4.).

- **In verband met de deelbaarheid van tabletten:**
  - De tabletten die *kwantitatief deelbaar* zijn, worden aangeduid als **tabl. (deelb. kwantit.)**: de breuklijn laat toe om de tabletten in gelijke doses te delen.
  - De tabletten die *niet kwantitatief deelbaar* zijn, worden aangeduid als **tabl. (deelb. niet kwantit.)**: de breuklijn dient enkel om de inname te vergemakkelijken. Voor deze tabletten werd ofwel geen deelbaarheidsstudie uitgevoerd ofwel kon niet aangetoond worden dat de dosis exact kon worden gehalveerd.
  - Bij een aantal tabletten vermelden we nog steeds enkel **(deelb.)**. Dit betekent dat de functie van de breuklijn niet is beschreven in de SKP of bijsluiters en dat de firma ons (nog) geen informatie daarover heeft toegestuurd.
  - Er zijn apparaatjes (pillensnijders) in de handel om het delen van tabletten te vergemakkelijken.
- **Dispergeerbare (disp.) en oplosbare (oplosb.) tabletten** vallen in water uiteen met vorming van een suspensie, respectievelijk een oplossing. Deze tabletten kunnen evenwel meestal ook gewoon ingeslikt worden, dit in tegenstelling tot **bruistabletten (bruistabl.)** die steeds in water moeten worden opgelost.
- **Orodispergeerbare (orodisp.) tabletten** lossen snel op in de mond onder invloed van het speeksel en worden dan doorgeslikt. Door de firma's gebruikte als "Instant", "Odis" enz. vallen hieronder.
- **Buccaal, sublinguaal, gingivaal en oromucosaal:**
  - *buccale* toediening (bucc.) beoogt een systemisch effect door toediening in de buccale holte tussen tandvlees en wang;
  - *sublinguale* toediening (subling.) beoogt een systemisch effect door toediening onder de tong;
  - *gingivale* toediening (gingiv.) beoogt een lokaal effect door toediening t.h.v. het tandvlees;
  - *oromucosale toediening (oromuc.)* beoogt een lokaal of systemisch effect door toediening ter hoogte van het mondslimvlies. De term *oromucosaal* wordt slechts gebruikt indien meer specifieke termen (zoals bv. sublinguaal, gingivaal, buccaal) niet van toepassing zijn, en het geen klassieke orale toediening (met inslikken) betreft.
- **Filmomhulde (filmomh.) en omhulde (omh.) tabl.** zijn tabletten zonder gewijzigde afgifte waarvan de



omhulling het doorslikken vergemakkelijkt. Bij filmomhulde tabletten is een dunne polymeerfilm aanwezig, bij omhulde tabletten een dikkere *coating* met suiker of was. Deze termen mogen niet verward worden met de aanduiding *maagsapresistent (maagsapresist.)*, waarmee de bescherming tegen afbraak in het maagsap bedoeld wordt.

- **Verlengde (verl.) en gereguleerde (geregul.) afgifte** zijn specificaties bij bepaalde farmaceutische vormen (o.a. vaste orale vormen, oogdruppels en injecteerbare vormen). Deze termen worden gebruikt om een gewijzigde afgifte van het actieve bestanddeel aan te duiden. In het Repertorium worden de termen gebruikt in de SKP overgenomen. *Verlengde afgifte* betekent volgens de EDQM-definitie dat het actieve bestanddeel trager wordt vrijgegeven dan normaal. *Gereguleerde afgifte* daarentegen is een meer algemene aanduiding die wordt gebruikt voor een verandering in snelheid, plaats of tijdstip van afgifte van het actieve bestanddeel; deze term wordt enkel gebruikt wanneer de meer specifieke termen *maagsapresistent* of *verlengde afgifte* niet van toepassing zijn.

### **INL. 2.2.8. Vermelding “Verdovend middel” en “gelijkgesteld aan de verdovende middelen”**

De vermelding **“verdovend middel”** wordt gebruikt voor specialiteiten onderworpen aan de reglementering van de verdovingsmiddelen. De vermelding **“gelijkgesteld aan de verdovende middelen”** wordt gebruikt wanneer een reglementering gelijkaardig aan deze van de verdovingsmiddelen van kracht is. Voor de specialiteiten met vermelding “verdovend middel” of “gelijkgesteld aan de verdovende middelen” moeten op het niet-elektronisch voorschrift de sterkte en het volume of aantal gebruikseenheden voluit geschreven worden. Deze verplichting is niet van toepassing voor het elektronisch voorschrift.

### **INL. 2.2.9. De termen “parallel invoer” en “parallele distributie”**

Een aantal geneesmiddelen wordt in België door verschillende firma's verdeeld onder dezelfde benaming. Deze praktijk is toegelaten als gevolg van het vrije verkeer van goederen op Europees niveau. De termen **“parallel invoer”** (zie website FAGG) en **“parallele distributie”** (zie website EMA) worden vermeld ter hoogte van deze specialiteiten.


Het onderscheid tussen parallel invoer en parallele distributie ligt enkel in de procedure die werd toegepast voor het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen: nationale procedure voor parallel invoer, Europese centrale procedure voor parallele distributie.

### **INL. 2.2.10. Vermelding “weesgeneesmiddel”**

**“Weesgeneesmiddel”** betekent dat het gaat om een geneesmiddel dat door het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) het statuut van weesgeneesmiddel kreeg. De vermeldingen “weesgeneesmiddel” worden op de BCFI-website eenmaal per jaar geüpdated, rond de maand december (zie website Europese commissie voor hun geüpdatete lijst). Het statuut “weesgeneesmiddel” kan worden toegekend indien het middel gebruikt wordt bij een ernstige en zeldzame ziekte, zoals gedefinieerd door EMA. Weesgeneesmiddelen kennen een specifieke registratieprocedure en deze houdt een aantal “incentives” in voor bedrijven, dit om de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten te stimuleren [zie *Folia oktober 2007* en website EMA]. Er zijn ook enkele geneesmiddelen die het statuut van weesgeneesmiddel gekregen hebben van de Belgische autoriteiten. Deze worden eveneens vermeld op de BCFI-website. De meeste weesgeneesmiddelen zijn in België terugbetaalbaar in hoofdstuk IV of VIII (*a priori* controle, zie Inl.5).



### **INL. 2.2.11. Doping in de sport**

In het kader van **doping** in de sport is de WADA-lijst (*World Anti-Doping Agency; www.wada-ama.org*) van de verboden stoffen en methodes van kracht. De lijst wordt jaarlijks geüpdated. In het Repertorium worden in verband met geneesmiddelen en doping twee symbolen gebruikt.

- Het symbool  wordt gebruikt voor (1) de specialiteiten die altijd verboden zijn (zowel binnen als buiten wedstrijdverband, en dit in alle sporten), (2) de specialiteiten die enkel verboden zijn binnen



wedstrijdverband, en (3) de specialiteiten die enkel verboden zijn bij bepaalde sporten.




- Elitesporters zijn verplicht om proactief een “Toestemming wegens Therapeutische Noodzaak” (TTN) aan te vragen indien ze om medische redenen een dergelijk geneesmiddel moeten gebruiken.
- Niet-elitesporters kunnen vooraf, maar ook na dopingcontrole (retroactief), een TTN aanvragen, maar indien de aanvraag geweigerd wordt, kan een disciplinair dossier volgen.
- Door te *hoveren* over de dopingsymbolen, vindt men meer details.
- Het symbool  wordt gebruikt voor (1) de specialiteiten op basis van codeïne of ethylmorphine (die een positief testresultaat voor morfine kunnen geven), (2) de specialiteiten op basis van corticosteroïden die niet via orale, injecteerbare of rectale weg worden toegediend, (3) de specialiteiten op basis van adrenaline in combinatie met anesthetica, en (4) de specialiteiten voor toediening via inhalatie op basis van salbutamol, salmeterol, formoterol en vilanterol. Deze geneesmiddelen met symbool  zijn niet verboden, maar kunnen bij dopingcontrole toch een positief resultaat geven. Gebruik ervan moet gemeld worden aan de controle-arts.
- Bij een dopingcontrole noteren sporters best steeds alle medicatie en voedingssupplementen die ze de laatste 7 dagen vóór de controle gebruikt hebben op het dopingcontroleformulier.
- Voor details wordt verwezen naar de websites van de dopingbestrijding in de Vlaamse Gemeenschap ([www.dopingvrij.vlaanderen.be](http://www.dopingvrij.vlaanderen.be)) en de Franse Gemeenschap ([www.dopage.be](http://www.dopage.be)).

### INL. 2.2.12. Pletten van een geneesmiddel

Bij patiënten die via een sonde gevoed worden en bij patiënten met slikproblemen kan het noodzakelijk zijn het **geneesmiddel te pletten**. Meer informatie over problemen die kunnen optreden bij het pletten van een geneesmiddel, is te vinden in het Formularium Ouderenzorg (<https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium>; zoekterm: “pletmedicatie”), en op <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> (initiatief van de *Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers*).

### INL. 2.2.13. De SKP's en bijsluiters raadplegen

De **Samenvatting van de Kenmerken van het Product** (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiters) en de **bijsluiters voor het publiek** (de patiëntenbijsluiters) kunnen geraadpleegd worden via onze website.

- Voor de **“centraal vergunde” geneesmiddelen** is er ter hoogte van de specialiteit een “grote blauwe gelule” () met de SKP en de bijsluiters voor het publiek, gebundeld in één enkel document. De *“centraal vergunde” geneesmiddelen* zijn de geneesmiddelen waarvoor de vergunning is afgeleverd door het *Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)*. **Let op !:** voor vele specialiteiten worden in dat ene document en achter elkaar de SKP's van verschillende sterktes of toedieningsvormen vermeld. Hetzelfde geldt voor de bijsluiters voor het publiek, die volledig onderaan het document te vinden zijn. Niet alle sterktes/toedieningsvormen hebben per se dezelfde indicaties of dezelfde doelgroep. Het is ook mogelijk dat bepaalde sterktes/toedieningsvormen, ondanks hun vermelding, niet gecommmercialiseerd zijn in België.
- Voor **alle andere geneesmiddelen** is er ter hoogte van de specialiteit een “grote blauwe gelule” () en een “kleine blauwe gelule” () voor respectievelijk de SKP en de bijsluiters voor het publiek. Het gaat om de *nationaal vergunde geneesmiddelen (FAGG)* en de *geneesmiddelen vergund via de decentrale/wederszijdse-erkenning procedure (EMA)*.

De toegang tot de SKP's en bijsluiters voor het publiek komt tot stand door een samenwerking met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

### INL. 2.2.14. Onbeschikbare geneesmiddelen





## INL. 2.2.15. Invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn en geneesmiddelen met een “derogatie”

### Geneesmiddelen waarvoor de artsenverklaring verplicht is

Een geneesmiddel dat niet (meer) of tijdelijk niet op de Belgische markt beschikbaar is en waarvoor de firma niet beschikt over een derogatie (zie verder), mag ingevoerd worden uit het buitenland, tenzij het geneesmiddel is geschorst of verboden om redenen van volksgezondheid.

De kostprijs kan voor de patiënt echter veel hoger zijn, en de arts en apotheker brengen de patiënt hiervan best vooraf op de hoogte.

- **Procedure voor de arts**
  - De voorschrijver moet **een voorschrift op naam** van de patiënt opstellen en verklaren dat de patiënt niet adequaat kan behandeld worden met de in België beschikbare geneesmiddelen. Dit moet via een apart document: **de Artsenverklaring**. Deze kan worden uitgeschreven voor een behandelingsduur van maximum 1 jaar.
  - De artsenverklaring moet ook opgesteld worden voor de invoer in geval van onbeschikbaarheid van een vergund middel, ook al spreekt het document enkel over ‘geen vergunning hebben’ (de tekst moet niet aangepast worden door de voorschrijver).
  - Het geneesmiddel mag op specialiteitsnaam of op stofnaam worden voorgeschreven.
- **Procedure voor de apotheker**
  - De apotheker mag de buitenlandse specialiteit (die in dat land vergund is) slechts afleveren indien hij beschikt over het voorschrift en de artsenverklaring. De artsenverklaring moet tien jaar worden bewaard.
  - Voor verdovende middelen en psychotrope stoffen is bovendien een invoervergunning nodig die door de apotheker voorafgaandelijk moet worden aangevraagd bij het *team Verdovende Middelen van het FAGG*; bij de aanvraag moet een kopie van de artsenverklaring worden voorgelegd.
  - In een voor het publiek opengestelde officina mag de apotheker enkel een stock aanleggen in functie van de voorziene behandelingsduur van de betrokken patiënt (max. 1 jaar). Een ziekenhuisapotheker kan, op basis van een schriftelijk verzoek en artsenverklaring, wel een reserve aanleggen voor een groep patiënten die onder de verantwoordelijkheid van de gespecialiseerde arts vallen.
- **Terugbetaling**
  - Meestal is er geen terugbetaling voorzien.
  - Een essentieel geneesmiddel voor een zeldzame aandoening, waarvoor er in België geen enkel alternatief vergund is, kan opgenomen worden in hoofdstuk IVbis: dit laat terugbetaling toe, onder bepaalde voorwaarden, na akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling. Een actuele versie van de lijst kan geraadpleegd worden via de *website van het RIZIV*. Voor meer details over hoofdstuk IVbis, klik *hier*.
  - Zeer uitzonderlijk kan beroep gedaan worden op het Bijzonder Solidariteitsfonds (bv. in geval van zeldzame aandoeningen die continue en complexe verzorging vereisen: zie *website RIZIV*).

### Geneesmiddelen met een “derogatie”

In geval van onbeschikbaarheid van een in België vergund geneesmiddel, kan het FAGG aan de firma een derogatie toestaan om het middel in te voeren uit het buitenland en in de handel te brengen, dit gedurende achtereenvolgende periodes van maximum 2 jaar. Indien de derogatie wordt toegekend, blijven de vergoedingsmodaliteiten van de Belgische specialiteit van toepassing voor het ingevoerde product. Aangezien het tijdelijke situaties betreft, wordt de lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten niet aangepast. De firma staat steeds in voor de transportkosten. De geneesmiddelen met een derogatie zijn op dit ogenblik niet als dusdanig aangeduid op onze website (ze worden aangeduid als “tijdelijk onbeschikbaar”). Ze zijn wel te vinden via *farmastatus.be* > Onbeschikbare geneesmiddelen: ga naar de volledige lijst > kies “Invoer door de firma mogelijk” in het veld “Impact”.



## INL. 2.2.16. De prijzen, “afleveromgevingen”, vermelding “H.G.” en vermelding van de terugbetalingscategorieën en -voorwaarden in het Repertorium

### INL. 2.2.16.1. Prijzen

De vermelde **kostprijs** is de maximale publieksprijs zoals bepaald door de FOD Economie.

Bij de hospitaalgeneesmiddelen (symbool “H.G.”) wordt een *benaderende prijs* per verpakking vermeld. Het gaat om de “prijs buiten bedrijf” + 6% btw. Om de aandacht erop te vestigen dat deze prijs slechts benaderend is, wordt deze vermeld tussen vierkante haakjes en in cursief lettertype. De prijs die effectief wordt aangerekend aan de patiënt en het RIZIV hangt af van verschillende factoren (bv. geneesmiddel binnen of buiten het forfait). Met het vermelden van deze benaderende prijs wil het BCFI de voorschrijver en apotheker informeren en sensibiliseren over de soms zeer hoge kostprijs van bepaalde hospitaalgeneesmiddelen.

### INL. 2.2.16.2. De afleveromgevingen “publiek”, “hospitaal”, “ambulant” en “ROB/RVT”

Via een uitvallijst in de navigatiebalk van het Repertorium bovenaan rechts kunt u kiezen voor 4 “afleveromgevingen”:

- **“publiek” (P)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing in de publieke officina. Voor de specialiteiten H.G. (hospitaalgebruik; *zie Inl.2.2.16.3.*) worden alleen de kleinste verpakkingen vermeld.
- **“hospitaal (ZH)” (H)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing op gehospitaliseerde patiënten. Voor de specialiteiten H.G. (*zie Inl.2.2.16.3.*) worden alle verpakkingen vermeld en kunnen de terugbetalingsvoorwaarden opgeroepen worden.
- **“ambulant (ZH)” (A)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing voor ambulante zorg in het ziekenhuis. Voor de specialiteiten H.G. (*zie Inl.2.2.16.3.*) worden alle verpakkingen vermeld en kunnen de terugbetalingsvoorwaarden worden opgeroepen.
- **“ROB/RVT” (R)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing voor ouderen in een woonzorgcentrum. Voor de specialiteiten H.G. (*zie Inl.2.2.16.3.*) worden alle verpakkingen vermeld.

Zie ook bericht in de rubriek “Goed om te weten” van 20/06/2019.

### INL. 2.2.16.3. Vermelding “H.G.” (hospitaalgebruik)

“H.G.” (hospitaalgebruik) betekent dat de specialiteit geen publieksprijs heeft en in principe alleen in het ziekenhuis wordt gebruikt. Sommige van deze geneesmiddelen mogen enkel afgeleverd worden via een ziekenhuisapothek. De vermelding H.G. geeft geen aanduiding of de specialiteit al dan niet in een publieke officina kan afgeleverd worden.

Voor deze informatie verwijzen we naar de *SAM viewer* (zoeken op merknaam en dan > Admin > Bijzondere aflevermodaliteiten. Voor deze specialiteiten wordt in de afleveromgeving “publiek” alleen de kleinste verpakking vermeld. In de afleveromgevingen “hospitaal (ZH)”, ambulant (ZH) en ROB/RVT worden alle verpakkingen vermeld (in verband met de “afleveromgevingen”, *zie Inl.2.2.16.2.*).

### INL. 2.2.16.4. De vermelding van de terugbetalingscategorieën en terugbetalingsvoorwaarden in het Repertorium

In het Repertorium wordt voor elke terugbetaalbare verpakking de terugbetalingscategorie vermeld.

- Er bestaan voor specialiteiten 7 terugbetalingscategorieën: A, B, C, Cs, Cx, Fa en Fb (*zie Inl.5.* voor meer uitleg). In de hoofdstukken van het Repertorium worden om typografische redenen de kleine letters a, b, c gebruikt.
- Voor de geneesmiddelen voor hospitaalgebruik, aangeduid met “H.G.”, wordt de terugbetalingscategorie enkel vermeld in de afleveromgevingen “ziekenhuis (ZH)” en “ambulant (ZH)” (*zie Inl.2.2.16.2.*).
- De terugbetalingscategorieën Fa en Fb worden voorlopig alleen in ziekenhuismilieu gebruikt en worden in het Repertorium enkel vermeld in de afleveromgevingen “ziekenhuis (ZH)” en “ambulant (ZH)” (*zie*





Inl.2.2.16.2).

Bij het aanwijzen van de terugbetalingscategorie ziet men o.a. het remgeld, of de terugbetaling tijdelijk is (art. 111), en of de specialiteit al dan niet opgenomen is in het ziekenhuisforfait.

In het Repertorium kan de letter die de terugbetalingscategorie aanduidt:

- gevolgd zijn door het **teken** <sup>†</sup> : terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. slechts na akkoord van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling (*a priori* controle); voor sommige van deze specialiteiten volstaat het dat de behandelende arts op het voorschrift de vermelding “derdebetalersregeling van toepassing” aanbrengt”
- gevolgd zijn door het **teken** <sup>‡</sup> : terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend arts, maar met mogelijkheid van *a posteriori* controle;
- vervangen of gevolgd zijn door de **letter J**:
  - Voor anticonceptiva betekent dit dat er speciale tegemoetkoming (met een bedrag van maximum 3 euro per maand) is in de prijs bij personen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij personen die in aanmerking komen voor “*verhoogde tegemoetkoming*”. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
  - Voor de *morning after pill* betekent de letter J dat er speciale tegemoetkoming (met een bedrag van maximum 9 euro per doosje) is bij alle personen, ongeacht de leeftijd. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
- vervangen of gevolgd zijn door de **letters aj**:
  - Voor anticonceptiva betekent dit dat het anticonceptivum gratis is bij personen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij personen die in aanmerking komen voor “*verhoogde tegemoetkoming*”. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
  - Voor de *morning after pill* betekenen de letters aj dat de specialiteit gratis is bij alle personen, ongeacht de leeftijd. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
- vervangen zijn door de **letter h**: terugbetaling slechts in hospitaalmilieu.

Door aanklikken van het symbool <sup>†</sup> of <sup>‡</sup> . kunnen de terugbetalingsvoorwaarden vastgelegd door het RIZIV voor de geneesmiddelen terugbetaald in hoofdstuk II, IV of VIII opgeroepen worden. Voor de terugbetalingsvoorwaarden van de H.G. geneesmiddelen: ga naar de afleveromgevingen “hospitaal (ZH)” of “ambulant” (zie Inl.2.2.16.2). Men vindt op hetzelfde scherm een link naar het reglementair aanvraagformulier voor terugbetaling, voor zoverre dit voorzien is door het RIZIV. De meeste medische softwarepakketten laten toe om elektronisch hoofdstuk IV- en hoofdstuk VIII-aanvragen in te dienen via CIVARS of geïntegreerd in hun eigen artsen-softwarepakket; voor geneesmiddelen die uitsluitend vergoedbaar zijn in ziekenhuismilieu geldt zelfs een verplichte elektronische aanvraagprocedure.

## INL. 2.3. Symbolen gebruikt ter hoogte van de specialiteiten in het Repertorium

**Voorschrift** (zie ook Inl.4.)

R/ Medisch voorschrift vereist

(R/) Medisch voorschrift of “op schriftelijke aanvraag van de patiënt”

**Terugbetaling**

a, b, c, cs, cx : voor meer uitleg over deze terugbetalingscategorieën, zie Inl.5.

<sup>†</sup> Terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. mits akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling, ofwel via *a priori* controle, ofwel voor sommige geneesmiddelen mits vermelding “derdebetalersregeling van toepassing” (zie Inl.2.2.16.4.).

<sup>‡</sup> Terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling, maar met *a posteriori* controle (zie Inl.2.2.16.4.).



J en al Speciale tegemoetkoming van het RIZIV voor de anticonceptiva en de *morning after pill* (zie *Inl.2.2.16.4*)

h Terugbetaling slechts in kliniekverband (zie *Inl.2.2.16.4*)

T Tijdelijke terugbetaling (art. 111), gebaseerd op een overeenkomst tussen het farmaceutisch bedrijf en de overheid. De tijdelijke terugbetaling kan maximum gedurende 3 jaar worden toegekend met mogelijke verlengingen na tussentijdse evaluaties. Voor de patiënt is er geen direct gevolg of een geneesmiddel tijdelijk wordt vergoed of niet, maar de vergoeding kan gestopt worden.

⊖ “Goedkoop geneesmiddel” (voor meer uitleg zie *Inl.5*)

○ Geneesmiddel dat niet behoort tot de “goedkope” geneesmiddelen (voor meer uitleg zie *Inl.5*)

### Geneesmiddelenbewaking

▼ Geneesmiddel waarvoor bijzondere aandacht wordt gevraagd i.v.m. ongewenste effecten (voor meer uitleg zie *Inl.6.2.1*)

▼ Geneesmiddel waarvoor bijkomende “risicobeperkende activiteiten” vereist zijn (voor meer uitleg zie *Inl.6.2.1*)

### Doping

Ⓢ Product vallend onder de WADA-lijst van verboden substanties in de sport (voor meer uitleg zie *Inl.2.2.11*)

Ⓢ Product dat niet verboden is, maar dat bij dopingcontrole een positief resultaat kan geven (voor meer uitleg zie *Inl.2.2.11*)

### Nierinsufficiëntie

👤 Dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (voor meer uitleg zie *Inl.2.1.3*. De rubriek “Contra-indicaties”)

👤 Dosisreductie of contra-indicatie reeds bij matige nierinsufficiëntie (voor meer uitleg zie *Inl.2.1.3*. De rubriek “Contra-indicaties”)

Tijdelijk onbeschikbaar: d.w.z. verwachte duur van onbeschikbaarheid minstens 14 dagen maar  $\leq$  1 jaar) (zie *Inl.2.2.14*)

Landurig onbeschikbaar (“Tijdelijke stopzetting van de commercialisatie”): d.w.z. verwachte duur van onbeschikbaarheid  $>$  1 jaar (zie *Inl.2.2.14*)

Naar weergave per groepsnaam / prijzen vergelijken (zie *Inl.2.2.4*)

Voor de “centraal vergunde” geneesmiddelen: link naar de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter voor het publiek. Voor de nationaal vergunde geneesmiddelen en de geneesmiddelen vergund via de decentrale/wederzijdse-erkenning procedure is dit symbool een link naar de SKP. Zie *Inl.2.2.13*.

Link naar de bijsluiter voor het publiek (enkel voor de nationaal vergunde geneesmiddelen en de geneesmiddelen vergund via de decentrale/wederzijdse-erkenning procedure). Zie *Inl.2.2.13*.

Selectie in het Formularium Ouderenzorg: voor meer informatie over geneesmiddelen voor ouderen (80+), zie <https://www.bcfi.be/nl/elderlymeds>



## INL. 2.4. Afkortingen gebruikt in de publicaties van het BCFI

Een aantal termen worden uitgelegd in *Inl.2.2.7*.

ademgest. = <i>ademgestuurd</i>	i.perit. = <i>intraperitoneaal</i>
alc. = <i>alcoholisch</i>	i.pleur. = <i>intrapleuraal</i>
amp. = <i>ampul</i>	IR = <i>reactiviteitsindex</i>
anti-Xa = <i>anti-factor Xa</i>	i.thec. = <i>intrathecaal</i>
applic. = <i>applicator</i>	i.tumor. = <i>intratumoraal</i>
auric. = <i>auriculair</i>	i.uter. = <i>intra-uterien</i>
bew. = <i>bewaarmiddel</i>	i.v. = <i>intraveneus</i>
bruisgran. = <i>bruisgranulaat</i>	i.ventr. = <i>intraventriculair</i>
bruispdr. = <i>bruispoeder</i>	i.vesic. = <i>intravesicaal</i>
bruistabl. = <i>bruistablet</i>	i.vitr. = <i>intravitreaal</i>
bucc. = <i>buccaal</i>	KIE = <i>kallidinogenase-inactivatoreenheid</i>
caps. = <i>capsule</i>	laryngofar. = <i>laryngofaryngeaal</i>
CFU = <i>kolonie vormende eenheden</i>	lok. = <i>lokaal</i>
conc. = <i>concentraat</i>	m. = <i>maand</i>
cut. = <i>cutaan</i>	maagsapresist. = <i>maagsapresistent</i>
deelb. = <i>deelbaar</i>	max. = <i>maximum</i>
dent. = <i>dentaal</i>	medic. = <i>medicinaal</i>
disp. = <i>dispergeerbaar</i>	mEq. = <i>milli-equivalent</i>
dos. = <i>dosis</i>	(M)(I)E = <i>(miljoen) (internationale) eenheid</i>
dr. = <i>druppel</i>	nas. = <i>nasaal</i>
drinkb. = <i>drinkbaar</i>	ocul. = <i>oculair</i>
druppelfl. = <i>druppelfles</i>	omh. = <i>omhuld</i>
emuls. = <i>emulsie</i>	opl(oss). = <i>oplossing</i>
endocerv. = <i>endocervicaal</i>	oplosb. = <i>oplosbaar</i>
endotrach. = <i>endotracheopulmonair</i>	or. = <i>oraal</i>
epidur. = <i>epiduraal</i>	orodisp. = <i>orodispergeerbaar</i>
epilaes. = <i>epilaesionaal</i>	orofar. = <i>orofaryngeaal</i>
eq. = <i>equivalent</i>	oromuc. = <i>oromucosaal</i>
filmomh. = <i>filmomhuld</i>	p.artic. = <i>peri-articulair</i>
flac. = <i>flacon</i>	patr. = <i>patroon</i>
gastr. = <i>gastrisch</i>	p.d. = <i>per dag</i>
gastro-ent. = <i>gastro-enteraal</i>	pdr. = <i>poeder</i>



geimpr. = <i>geïmpregneerd</i>	p.neur. = <i>perineuraal</i>
geregul. = <i>gereguleerd</i>	p.odont. = <i>peri-odontaal</i>
gingiv. = <i>gingivaal</i>	ppm = <i>deeltjes per miljoen</i>
glob. = <i>globule</i>	rect. = <i>rectaal</i>
gran. = <i>granulaat</i>	s.c. = <i>subcutaan</i>
H.G. = <i>hospitaalgebruik</i>	s.conj. = <i>subconjunctivaal</i>
i.artier. = <i>intra-arterieel</i>	SKP = <i>Samenvatting van de Kenmerken van het Product</i>
i.artic. = <i>intra-articulair</i>	s.mucos. = <i>submucosaal</i>
i.burs. = <i>intra-bursaal</i>	solv. = <i>solvent</i>
i.camer. = <i>intracameraal</i>	SQ-Bet = <i>eenheid specifiek voor het allergeenextract Itulazax®</i>
i.card. = <i>intracardiaal</i>	SQ-HDM = <i>eenheid specifiek voor het allergeenextract Acarizax®</i>
i.cavern. = <i>intracaverneus</i>	SQ-T = <i>eenheid specifiek voor het allergeenextract Grazax®</i>
i.cistern. = <i>intracisternaal</i>	SQ-U = <i>eenheid specifiek voor het allergeenextract Alutard SQ®</i>
i.derm. = <i>intradermaal</i>	subling. = <i>sublinguaal</i>
i.laes. = <i>intralesionaal</i>	susp. = <i>suspensie</i>
i.m. = <i>intramusculair</i>	tabl. = <i>tablet</i>
inf. = <i>infusie</i>	TE = <i>tuberculine eenheid</i> (in de prijsvergelijkingstabellen betekent TE = tarifieringseenheid)
infiltr. = <i>infiltratie</i>	TMF = <i>Therapeutisch Magistraal Formularium</i>
inhal. = <i>inhalatie</i>	transderm. = <i>transdermaal</i>
inj. = <i>injectie</i>	urethr. = <i>urethraal</i>
instill. = <i>instillatie</i>	vag. = <i>vaginaal</i>
i.ocul. = <i>intra-oculair</i>	verl. = <i>verlengde</i>
i.oss. = <i>intra-ossaal</i>	vloeist. = <i>vloeistof</i>
	voorgev. = <i>voorgevulde</i>
	vrijst. = <i>vrijstelling</i>

### INL. 3. Generieken, biosimilars en voorschrijven op stofnaam

- De term "**generisch geneesmiddel**" is voor België wettelijk duidelijk omschreven. Een generisch geneesmiddel moet (1) hetzelfde actieve bestanddeel en dezelfde sterkte per eenheid bevatten als het referentiemiddel (d.w.z. chemisch equivalent zijn), (2) dezelfde farmaceutische vorm en toedieningsweg hebben, en (3) een gelijkwaardige biologische beschikbaarheid (d.w.z. hetzelfde plasmaconcentratie-tijdsprofiel) hebben als deze van het referentiemiddel (d.w.z. dat ze bio-equivalent zijn). Bio-equivalentie



betekent in principe therapeutische equivalentie. Zie ook *Folia april 2012*.

- Een **biosimilar** is een biologisch geneesmiddel waarvan aangetoond is dat het “therapeutisch gelijkwaardig” is aan een biologisch referentieproduct. De benadering zoals voor generische geneesmiddelen waarbij therapeutische equivalentie wordt aangetoond door middel van bio-equivalentiestudies, is hier niet van toepassing. Het aantonen van **therapeutische** gelijkwaardigheid tussen een biosimilar en zijn referentieproduct berust op bijkomende klinische gegevens die tonen dat de werkzaamheid en veiligheid van de twee producten gelijk zijn. Biologische geneesmiddelen hebben doorgaans een complexere structuur dan chemisch gesynthetiseerde moleculen, en een zekere variabiliteit van de structuur van het actieve bestanddeel is mogelijk. Voor biosimilars gelden dezelfde eisen inzake geneesmiddelenbewaking als voor de biologische geneesmiddelen in het algemeen, met immunogeniteit als aandachtspunt [zie *Folia april 2014*].
- **Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere**
  - Originele specialiteiten en generieken met hetzelfde actieve bestanddeel en met dezelfde sterkte en farmaceutische vorm, zijn meestal zonder problemen onderling uitwisselbaar. Overschakelen kan echter bij patiënten op chronische medicatie tot verwarring leiden omwille van de andere benaming, kleur of smaak. Bij het overschakelen van de ene specialiteit naar de andere hebben de arts en de apotheker een belangrijke rol in het informeren en opvolgen van de patiënt om een correcte inname te garanderen. Zo kan vermeden worden dat de patiënt bijvoorbeeld eenzelfde geneesmiddel tweemaal inneemt onder verschillende benamingen.
  - **Er zijn situaties waarbij overschakelen van de ene specialiteit naar de andere tijdens een chronische behandeling beter niet gebeurt of zeer voorzichtig moet gebeuren**, bijvoorbeeld wanneer het een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge betreft (zie *Inl.6.2*). Het FAGG raadt ook voor andere geneesmiddelen zoals orale anticonceptiva, inhalatiemiddelen en transdermale preparaten af om zomaar over te schakelen van de ene specialiteit naar de andere [zie [https://www.fagg.be/sites/default/files/content/nota\\_vos\\_versie\\_8.pdf](https://www.fagg.be/sites/default/files/content/nota_vos_versie_8.pdf) (31/01/20)]. Deze specialiteiten hebben de vermelding “no switch” ter hoogte van de groepsnaam.
  - **Ook hulpstoffen (bv. bepaalde kleurstoffen of bewaarmiddelen, ethanol, aspartaam, gluten) kunnen een probleem stellen: dit zijn de zogenaamde “hulpstoffen met erkende werking”**: zie *Inl.2.2.6*.
- Voor een **voorschrift op stofnaam (VOS)** dient, naast de gebruikelijke administratieve gegevens, het volgende te worden vermeld: de stofnaam (“Algemene Internationale Benaming”) van het actieve bestanddeel of de actieve bestanddelen, de farmaceutische vorm of toedieningsweg, de sterkte, de dagdosis en de behandelingsduur in weken en/of dagen [www.riziv.fgov.be]. De VOS-nota met voorschrijfgeregels is beschikbaar via de *FAGG-website (versie 8, 31/01/2020)*. De nota bevat onder andere de lijst van geneesmiddelen waarvoor het FAGG voorschrijven op stofnaam afraadt (“no VOS”) en de lijst van geneesmiddelen waarvoor overschakeling van de ene specialiteit naar de andere best vermeden wordt (“no switch”). De vermeldingen “no VOS” en “no switch” worden in het Repertorium, waar van toepassing, vermeld in de prijsvergelijkingstabellen (weergave “per groepsnaam”).

## INL. 4. Het voorschrift

Zonder bijkomende vermelding van de voorschrijver is een voorschrift 3 maanden geldig na de voorschrijfdatum, zowel voor uitvoerbaarheid als voor terugbetaling. Dit geldt zowel voor elektronische als voor papieren voorschriften. De voorschrijver kan door het vermelden van een “einddatum van de uitvoerbaarheid” in het daarvoor voorziene veld op het voorschrift een kortere of langere geldigheidstermijn bepalen, maar de einddatum kan nooit later zijn dan 1 jaar na de voorschrijfdatum [zie *Folia oktober 2019*].

Er wordt slechts 1 verpakking van een specialiteit terugbetaald per voorschrift (uitzonderingen: insuline, pancreasenzymen...). In geval van een geldig VOS-voorschrift (zie *Inl.3*) mogen echter wel verschillende verpakkingen terugbetaald worden per voorschrift, voor zover het totaal aantal eenheden de vermelde behandelingsduur (maximum 3 maanden) niet overschrijdt.





## INL. 5. Terugbetalingsmodaliteiten en de begrippen “goedkoop voorschrijven” en “afleveren van een specialiteit die behoort tot de ‘goedkoopste’ geneesmiddelen”

Er bestaan voor specialiteiten **7 terugbetalingscategorieën**: A, B, C, Cs, Cx, Fa en Fb. De toegekende RIZIV-terugbetalingscategorie geeft aan in welke mate de verplichte verzekering tussenkomt in de kosten.

- Categorie A (volledige terugbetaling) omvat “de levensnoodzakelijke specialiteiten”.
- Categorie B (grotendeels terugbetaald) omvat de “therapeutisch belangrijke farmaceutische specialiteiten”.
- Categorie C (slechts gedeeltelijk terugbetaald, in afnemende mate van C over Cs tot Cx) omvat de “geneesmiddelen bestemd voor symptomatische behandeling”.
- Categorieën Fa en Fb duiden geneesmiddelen aan waarvoor een forfaitair bedrag voorzien is voor terugbetaling. Fa en Fb terugbetalingscategorieën worden voorlopig alleen in ziekenhuismilieu gebruikt.

Soms verschilt de terugbetaling van een bepaalde specialiteit naargelang de indicatie.

Meer informatie over de verschillende “hoofdstukken” waarin een geneesmiddel kan worden terugbetaald en over de *a priori* en de *a posteriori* controle is te vinden op de website van het RIZIV ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be)). De terugbetalingsvoorwaarden vastgelegd door het RIZIV voor de geneesmiddelen terugbetaald in hoofdstuk II, IV of VIII kunnen opgeroepen worden door aanklikken van het symbool  of  ter hoogte van de specialiteit in het Repertorium (zie Inl.2.2.16.4).

Het persoonlijk aandeel van de patiënt (remgeld) wordt berekend op basis van de “vergoedingsbasis niveau buiten bedrijf”. Het remgeldplafond is het maximumbedrag dat een patiënt aan remgeld betaalt voor een geneesmiddel terugbetaald in categorie B of C. In de tabel hieronder worden de remgeldplafonds getoond die gelden op 1 januari 2023.

**Tabel Ia. Remgeldplafonds**

Terugbetalingscategorie	Gewoon verzekerden	Verhoogde tegemoetkoming*
A	Geen remgeld	Geen remgeld
B	€ 12,10	€ 8,00
B - grote verpakkingen**	€ 15	€ 9,90
C	€ 15	€ 9,90
Cs en Cx	Geen plafond	Geen plafond

\* Voor informatie betreffende “verhoogde tegemoetkoming”, zie *website RIZIV*

\*\* Onder “grote verpakking” wordt hier verstaan elke publieksverpakking die meer dan 60 gebruikseenheden bevat. Onder “gebruikseenheid” wordt verstaan de unidosi of, in geval van multidosi, de standaardeenheid zijnde 1 g, 1 ml of 1 dosi.

Voor sommige categorieën patiënten (bv. mensen met een laag inkomen, chronisch zieken...) geldt een **maximumfactuur** (MAF). Daardoor wordt voor deze patiënten en hun gezin, de persoonlijke tussenkomst voor prestaties die door het RIZIV worden terugbetaald (o.a. terugbetaalbare geneesmiddelen), tot een maximum jaarlijks bedrag beperkt. Van zodra het plafond is overschreden dienen deze patiënten geen persoonlijk aandeel meer te betalen voor terugbetaalbare geneesmiddelen van categorie A, B of C alsook voor het griepvaccin afgeleverd in een openbare apotheek. Meer informatie over de maximumfactuur vindt u via [www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be) (zoekterm: MAF).

Bepaalde **magistrale bereidingen** worden terugbetaald door het RIZIV. Voor details, zie *website RIZIV*.



Voor **gehospitaliseerde patiënten** is de persoonlijke tussenkomst voor terugbetaalbare farmaceutische specialiteiten forfaitair vastgelegd op € 0,62 per hospitalisatiedag.

**Tarifieren per eenheid.** Voor **patiënten die in een woonzorgcentrum verblijven**, moeten in openbare apotheken



sinds 1 april 2015 terugbetaalbare specialiteiten in orale vaste vorm verplicht per eenheid (bv. per tablet) worden getarifeerd. Het afleveren van geneesmiddelen per eenheid is niet verplicht. Voor de arts verandert dit niets: het klassieke medicatievoorschrift blijft van toepassing. De tarifiering per eenheid vereist de vermelding van de dosering op het voorschrift en ook de duur van de behandeling. [Zie *website RIZIV, Inl.2.2.4.* en *Folia april 2015*]

**De begrippen “goedkoop voorschrijven” (belangrijk voor de voorschrijver) en “afleveren van een specialiteit die behoort tot de ‘goedkoopste’ geneesmiddelen” (belangrijk voor de apotheker).**

- **De voorschrijver** wordt aangemoedigd om **“goedkoop voor te schrijven”**. Hij/zij kan dit doen door ofwel een “goedkoop” geneesmiddel” voor te schrijven (deze geneesmiddelen worden in het Repertorium aangeduid met het symbool  ) ofwel door het op stofnaam voorschrijven van een geneesmiddel dat opgenomen is in het referentietrugbetalingssysteem. Voor meer informatie: *zie RIZIV-website*.
- **De apotheker** moet voor voorschriften op stofnaam (*zie Inl.3.*) en voor antibiotica of antimycotica voorgeschreven voor de behandeling van een acute aandoening, een specialiteit afleveren die behoort tot de **“goedkoopste” geneesmiddelen**. De “goedkoopste geneesmiddelen” worden met een lichtgroene achtergrond weergegeven op de website van het BCFI. Voor meer informatie: *zie RIZIV-website*, zoek op “antibiotica-antimycotica-regels” of op “goedkoopste geneesmiddel”.
- **Nota.** In het Repertorium zijn er ook geneesmiddelen die aangeduid zijn met het symbool  : dit zijn geneesmiddelen die niet behoren tot de categorie “goedkope” geneesmiddelen.

## INL. 6. Goed gebruik van geneesmiddelen

Goed gebruik van een geneesmiddel houdt in dat de medicatieveiligheid wordt bewaakt, met oog voor de 5 J's

### INL. 6.1. Doseringsaanpassing

De dosering van de meeste geneesmiddelen moet individueel worden aangepast onder meer in functie van leeftijd, ziekte-toestanden en soms van genetische aanleg.

#### INL. 6.1.1. Leeftijd

- **Kinderen:**
  - Bij de pasgeborene gebeuren afbraak en uitscheiding van geneesmiddelen zeer traag, maar normaliseren meestal binnen de eerste maanden.
  - De gevoeligheid van de eindorganen kan bij het jonge kind sterk verschillen van deze bij volwassenen.
  - Er bestaan geen goede formules voor het berekenen van de **dosering voor kinderen** aan de hand van de dosering voor volwassenen. Het berekenen van de dosis op basis van het gewicht van het kind geeft een betere benadering dan op basis van de leeftijd van het kind, maar voorzichtigheid blijft geboden aangezien geen rekening wordt gehouden met bv. de maturiteit van de enzymen en organen. Voor sommige, vooral oncologische geneesmiddelen wordt de lichaamsoppervlakte gebruikt.
  - De dosering voor kinderen wordt in dit Repertorium alleen vermeld voor geneesmiddelen die frequent bij deze leeftijdsgroep worden gebruikt.
  - Bronnen voor doseringen bij kinderen: *kinderformularium.nl* (website Nederland, vrij te consulteren), *British National Formulary (BNF) for children* (Verenigd Koninkrijk, betalend).
- **Ouderen:**
  - De gevoeligheid van de eindorganen verandert en neemt meestal toe.
  - Ook de dispositie van de geneesmiddelen verandert bij ouderen: er is voor vele middelen een vertraagde afbraak (meestal pas klinisch relevant bij bestaan van levercirrose), maar meest opvallend is de verminderde renale excretie (*zie Inl.6.1.2.1.*).





## INL. 6.1.2. Ziektetoestanden

Bij ziekte-toestanden kunnen er veranderingen zijn zowel in de gevoeligheid van de eindorganen als in de kinetiek van de geneesmiddelen. In verband met nierinsufficiëntie, zie *Inl.6.1.2.1.* In verband met leverinsufficiëntie, zie *Inl.6.1.2.2.* Ook bij andere ziekte-toestanden, bv. hartfalen, kan doseringsaanpassing nodig zijn, maar algemene regels zijn in dit verband niet te geven.

### INL. 6.1.2.1. Nierinsufficiëntie

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen veranderingen optreden in de farmacokinetiek, maar ook in de gevoeligheid van de eindorganen. Men moet vooral letten op de verminderde renale excretie van geneesmiddelen. De meeste aandacht gaat daarbij naar geneesmiddelen die zelf of als actieve metaboliet(en) helemaal of grotendeels via de urine worden uitgescheiden, dit vooral als het gaat om middelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl.6.2.*).
- In het Repertorium wordt bij nierinsufficiëntie een onderscheid gemaakt tussen
  - “lichte nierinsufficiëntie” voor een creatinineklaring van 60 tot 90 ml/min.
  - “matige nierinsufficiëntie” voor een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min.
  - “ernstige nierinsufficiëntie” voor een creatinineklaring van 15 tot 30 ml/min.
  - “nierfalen of ESRD (*End Stage Renal Disease*)” voor een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min.
- Meting van de nierfunctie [zie *Folia augustus 2010* en *Folia december 2010*]
  - Er zijn verschillende manieren om de creatinineklaring, als maat voor de glomerulaire filtratie, te berekenen op basis van de serumconcentratie van creatinine, en dit rekening houdend met de karakteristieken van de patiënt. Het serumcreatinine is bij ouderen, niettegenstaande de ingekrompen nierfunctie, dikwijls misleidend normaal, wegens een verminderde creatinineproductie ten gevolge van de verminderde spiermassa. Vandaar dat wordt gecorrigeerd voor de leeftijd in de formule.
  - Klassiek wordt de creatinineklaring berekend met de formule van Cockcroft en Gault; bij de vrouw dient de bekomen waarde vermenigvuldigd te worden met 0,85.
  - Meer en meer maakt men als maat voor de nierfunctie gebruik van de glomerulaire filtratiesnelheid, berekend met de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)-formule [zie *Folia december 2010*].
- In verband met de niersymbolen ter hoogte van de specialiteiten en de melding van contra-indicatie of nood aan dosisreductie bij nierinsufficiëntie in het Repertorium, zie *Inl.2.1.3.* en *Inl.2.1.7.*

### INL. 6.1.2.2. Leverinsufficiëntie

- Bij leverlijden kunnen zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek van een geneesmiddel gewijzigd zijn, maar de graad daarvan is moeilijk voorspelbaar. De lever heeft een grote overcapaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren, en men neemt aan dat dosis-aanpassing pas noodzakelijk is wanneer een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose.
- Belangrijke farmacokinetische veranderingen als gevolg van levercirrose zijn een verminderd eerstestap-effect en verlengde halfwaardetijd door een verminderde leverenzymactiviteit. Daarnaast ontstaat ook hypo-albuminemie en een verhoogd distributievolume ten gevolge van oedeem. Dikwijls is er bij patiënten met cirrose ook een zekere graad van nierinsufficiëntie (zie *Inl.6.1.2.1.*).
- Patiënten met levercirrose zijn vaak gevoeliger voor ongewenste effecten, zoals nierfunctiestoornissen door NSAID's of sedatieve effecten door opioïden en psychofarmaca.
- Sommige geneesmiddelen zijn prodrugs en worden in de lever omgezet tot een actieve molecule; zij kunnen minder werkzaam zijn bij ernstig leverlijden.
- In de rubriek “Contra-indicaties” van dit Repertorium wordt leverlijden slechts vermeld als dit expliciet vermeld wordt in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP of in het hoofdstuk “Levercirrose” van *Commentaren Medicatiebewaking*. In zeldzame gevallen is een middel volgens de SKP gecontra-indiceerd maar wordt het in de Nederlandse evaluatie beoordeeld als “veilig bij levercirrose”. In dat geval wordt dit **expliciet** vermeld in onze rubriek “Contra-indicaties”. Zie *Inl.2.1.3.*





### INL. 6.1.3. Genetische aanleg

- Genetische verschillen komen voor ter hoogte van enzymen die een rol spelen in de afbraak van geneesmiddelen, maar ook ter hoogte van transporteiwitten en van receptoren betrokken bij de interactie van een geneesmiddel met het doelwitorgaan.
- In verband met genetische verschillen ter hoogte van enzymen die de afbraak en dus het antwoord op een geneesmiddel kunnen beïnvloeden, is vooral het genetische polymorfisme ter hoogte van bepaalde cytochroom P450-iso-enzymen (o.a. CYP2D6, CYP2C9 en CYP2C19, zie *Inl.6.3.*) goed bekend [*zie Folia augustus 2003 en december 2006*].
- Genetische verschillen ter hoogte van transporteiwitten (bv. P-gp) zijn beschreven maar de klinische relevantie blijft onduidelijk, tenzij voor de OATP1B1-transporter die tussenkomt in de opname van statines in de lever. Vooral voor simvastatine is een verhoogde plasmaconcentratie en een verhoogd risico van myopathie gevonden bij personen met verlaagde OATP1B1-functie.
- Genetische factoren kunnen een rol spelen in het ontstaan van ongewenste effecten ten gevolge van bepaalde geneesmiddelen [*zie Folia februari 2009*].

### INL. 6.1.4. Plasmaconcentratie monitoring (TDM)

- Het opvolgen of bepalen van de geneesmiddelenconcentratie in het plasma of in sommige gevallen in het bloed (Therapeutische Drug Monitoring of TDM) kan nuttig zijn wanneer aan elk van volgende voorwaarden is voldaan:
  - het gaat om een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge;
  - er is een sterke interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek, of de farmacokinetiek wordt sterk beïnvloed door ziekte toestanden of interacties;
  - er is een goede correlatie tussen enerzijds de concentratie en anderzijds het therapeutisch effect of de ongewenste effecten,
  - het effect is niet gemakkelijk meetbaar. TDM laat toe de dosering aan te passen op maat van de patiënt, en kan een instrument zijn om ondermeer therapietrouw of geneesmiddeleninteracties te beoordelen.
- Voor sommige geneesmiddelen, bv. de immunosuppressiva ciclosporine, everolimus, mycofenolaat, sirolimus en tacrolimus, variëren de gewenste concentraties in functie van de leeftijd, de indicatie en het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.
- In het Repertorium worden de therapeutische plasmaconcentratiespiegels vermeld voor digoxine, lithium, theofylline en een aantal anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en valproïnezuur). Ook voor andere geneesmiddelen kan bepaling van de concentratie in plasma (of in sommige gevallen bloed) nuttig zijn, bv. adalimumab, aminoglycosiden, glycopeptiden, infliximab, lamotrigine, methotrexaat, oxcarbazepine, voriconazol.
- Bij de interpretatie van de concentratie in het plasma of het bloed is overleg met de klinisch bioloog vaak wenselijk.

### INL. 6.2. Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten van geneesmiddelen zijn dikwijls weinig ernstig, maar zeer ernstige, soms levensbedreigende reacties zijn mogelijk. Sommige ongewenste effecten zijn voorspelbaar op basis van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel of van de geneesmiddelenklasse; deze zijn meestal dosisafhankelijk. Andere ongewenste effecten zijn niet voorspelbaar (“idiosyncratisch”), met vaak een immunologische of genetische oorzaak; soms is het mechanisme van optreden niet gekend.
- In dit Repertorium worden enkel de belangrijkste ongewenste effecten vermeld (frequente of ernstige) met als belangrijkste bron o.a. Martindale (*zie Inl.2.1.4.*); voor meer details moeten de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) of gespecialiseerde werken geraadpleegd worden.
- Voor sommige geneesmiddelen is het verschil tussen werkzame en toxische dosis gering: het zijn **geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge**. Zelfs een beperkte toename van de



plasmaconcentraties, bijvoorbeeld door interactie, kan leiden tot potentieel levensbedreigende ongewenste effecten. Het gaat om volgende geneesmiddelen.

- Geneesmiddelen die vermeld worden in de lijst van "geneesmiddelen met nauwe therapeutische toxische marge", zoals opgesteld door het Belgische geneesmiddelenagentschap (FAGG): de aminoglycosiden, bepaalde anti-aritmica (amiodaron, disopyramide, flecaïnide, lidocaïne, propafenon, sotalol), bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine, primidon, valproïnezuur), clozapine, colchicine, digoxine en methyldigoxine, bepaalde immunosuppressiva (azathioprine, ciclosporine, everolimus, mycofenolaat, sirolimus en tacrolimus), levothyroxine, lithium, theofylline en de vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) [zie [https://www.fagg.be/sites/default/files/content/nota\\_vos\\_versie\\_8.pdf](https://www.fagg.be/sites/default/files/content/nota_vos_versie_8.pdf) (versie 31/01/2020)]. Voor deze geneesmiddelen wordt afgeraden om, zonder voorzorgsmaatregelen, over te schakelen van de ene specialiteit naar de andere specialiteit (vermelding "no switch" in de prijsvergelijkingstabellen (weergave "per groepsnaam")).
- Geneesmiddelen die ernstige ongewenste effecten kunnen veroorzaken: de andere anti-epileptica dan deze vermeld in de lijst van het FAGG (zie hoger), immunosuppressiva en antiaritmica, de antitumorale middelen, de opioïden, de directe orale anticoagulantia (DOAC's), de insulines, de gliniden en de hypoglykemiërende sulfamiden, en de geneesmiddelen die QT-verlenging en *torsades de pointes* kunnen veroorzaken.

### INL. 6.2.1. Geneesmiddelenbewaking

Geneesmiddelenbewaking, d.w.z. het opsporen van ongewenste effecten van geneesmiddelen nadat deze op de markt zijn gebracht, is noodzakelijk gezien het risicoprofiel van een geneesmiddel op het ogenblik van commercialisering meestal nog onvoldoende bekend is.

- **Spontane meldingen van ongewenste effecten:** zie *Folia september 2020* en de *Auditorium e-learning "Melden van ongewenste effecten"*.
- Spontane meldingen aan een centrum voor geneesmiddelenbewaking zijn essentieel om in een vroeg stadium signalen van ongewenste effecten te detecteren. Signalen kunnen leiden tot maatregelen die veiliger gebruik van een geneesmiddel moeten garanderen. In België wordt een systeem voor spontane meldingen beheerd door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (de afdeling "Vigilantie") van het FAGG.
- **Wat melden?**
  - Ernstige effecten: levensbedreigende of fatale effecten; effecten met (verlengde) ziekenhuisopname of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg; aangeboren afwijkingen.
  - Onverwachte effecten: als de aard, de ernst en/of de evolutie niet overeenstemmen met wat vermeld wordt in de SKP van het geneesmiddel.
  - Bekende effecten, maar waarvan de frequentie, ernst en/of uitkomst onverwacht zijn.
  - Effecten die optreden in specifieke situaties: na toediening aan kwetsbare groepen, bv. kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, ouderen; na toediening van vaccins; bij overschakelen van een "origineel" naar een generisch geneesmiddel of omgekeerd; na toediening van een geneesmiddel dat onderworpen is aan aanvullende monitoring (aangeduid met het symbool ▼, zie onder), en in geval van oneigenlijk gebruik of off-label gebruik.
  - "Medicatiefouten": dit zijn onopzettelijke vergissingen die de patiënt schade berokkenen of kunnen berokkenen. Het gaat meestal om vergissingen bij het voorschrijven, afleveren, stockeren, bereiden en toedienen van een geneesmiddel.
- **Hoe melden?**
  - via <https://www.fagg.be/nl/bijwerking> voor het melden van vermoede ongewenste effecten en voor het melden van medicatiefouten met ongewenst effect tot gevolg;
  - via [medication-errors@fagg.be](mailto:medication-errors@fagg.be) voor het melden van medicatiefouten zonder ongewenste effecten



tot gevolg.

- **Wie kan melden?** Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedvrouwen, alsook patiënten zelf (en hun naasten) kunnen ongewenste effecten melden.
- **Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** zijn rechtstreekse communicaties van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, in het algemeen op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de *website van het FAGG*, en worden aangekondigd in de BCFI-nieuwsbrief "Weekly Folia".
- Het symbool "zwarte driehoek" (▼) vestigt de aandacht op de specialiteiten die onderworpen zijn aan "aanvullende monitoring". Het gaat om specialiteiten met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen, geneesmiddelen vergund onder bepaalde voorwaarden of in uitzonderlijke omstandigheden, en geneesmiddelen waarvoor veiligheidsstudies zijn geëist bij de fabrikant. Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking volgt deze middelen van nabij. Bij vermoede ongewenste effecten van deze middelen is rapporteren erg belangrijk, zelfs bij twijfel over een causaal verband. In principe behoudt een specialiteit gedurende 5 jaar de zwarte driehoek, maar de periode kan verlengd worden. Het symbool staat in de SKP en de bijsluiters voor het publiek van de betrokken specialiteiten, en wordt ook vermeld in het Repertorium ter hoogte van de betrokken specialiteiten. Een maandelijks bijgewerkte lijst van geneesmiddelen waarvoor het symbool wordt getoond, is te vinden op de *website van het FAGG* en op "*Meld ongewenste effecten*" op onze website.
- Het symbool ▼ vestigt de aandacht op de specialiteiten waarvoor **Risk Minimization Activities (RMA)** van toepassing zijn. Het gaat om risicobeperkende activiteiten zoals educatief materiaal en brochures, opgelegd door de vergunningsautoriteit [voor details, zie *Folia maart 2015*]. Bij klikken op dit symbool komt men op de website van het FAGG, waar de documenten voor de respectievelijke specialiteiten kunnen gedownload worden.
- In de Folia Pharmacotherapeutica verschijnt in principe 1 keer per maand een rubriek "Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking".

### INL. 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes

Zie Folia november 2012.

*Torsades de pointes* zijn mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardiëen, meestal geassocieerd aan een verlengd QT-interval op het electrocardiogram (ECG). Er is daarom veel aandacht voor de QT-verlenging door geneesmiddelen.

- *Risicofactoren voor torsades de pointes.* Of de QT-verlenging op ECG aanleiding zal geven tot aritmie is een complex proces, en aritmie treedt meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren, bv. wanneer twee QT-verlengende geneesmiddelen worden gecombineerd, of wanneer een QT-verlengend geneesmiddel wordt geassocieerd aan een geneesmiddel dat diens afbraak inhibeert, aan een bradycardiserend geneesmiddel (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij ziekte van Alzheimer) of aan een geneesmiddel dat elektrolytenstoornissen kan veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica). De  $\beta$ -blokkers (uitgezonderd sotalol), diltiazem en verapamil stellen in dit verband waarschijnlijk geen probleem niettegenstaande hun bradycardiserend effect. Andere risicofactoren zijn: leeftijd > 65 jaar, vrouwelijk geslacht, hartlijden (hartfalen, ischemie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok), elektrolytenstoornissen (hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie). Er bestaat ook een congenitaal lang QT-syndroom: bij deze patiënten treden ritmestoornissen sneller op.
- *Geneesmiddelen met risico van QT-verlenging.* In Tabel 1b. zijn de geneesmiddelen opgenomen die een risico van QT-verlenging, en dus *torsades de pointes* geven. De lijst is hoofdzakelijk gebaseerd op de lijst "*Known risk of Tdp*" op de website van CredibleMeds® ([www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)) en op de lijst "High risk" in *Stockley's Drug Interactions*; voor geneesmiddelen met symbool ▼, alsook voor de geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt wordt de SKP gevolgd. Voor de geneesmiddelen waarvoor in de tabel een "mogelijk" risico wordt vermeld, werd QT-verlenging gerapporteerd, maar is de klinische relevantie minder duidelijk. Voor vele geneesmiddelen ontbreken de gegevens om het risico van QT-verlenging te kunnen



inschatten. Het feit dat een geneesmiddel niet in deze tabel is opgenomen, betekent zeker niet dat een risico van QT-verlenging uitgesloten is.

- De onafhankelijke onderzoeksgroep achter CredibleMeds® heeft een online decision support tool voor de inschatting van het risico van QT-verlenging bij individuele patiënten ontwikkeld: MedSafety Scan® ([www.medsafetyscan.org](http://www.medsafetyscan.org)). Op basis van patiëntenkarakteristieken en de medicatielijst van de patiënt wordt een inschatting gemaakt van het risico van QT-verlenging bij deze patiënt. Naast de inschatting van het risico van een verlengd QT-interval identificeert de tool ook de geneesmiddelen en geneesmiddeleninteracties die bijdragen aan dit risico. Ten slotte stelt de tool ook acties voor die men kan ondernemen om het risico van verlengd QT-interval te verkleinen.

**Tabel Ib. Geneesmiddelen met risico van QT-verlenging en torsades de pointes (niet-exhaustieve lijst)**

1.2.4.: ranolazine. 1.8.: meerdere antiaritmica, vooral cibenzoline, disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant; amiodaron veroorzaakt zelden <i>torsades de pointes</i>
3.4.1.: domperidon (vooral bij doses > 30 mg per dag) 3.4.2.: ondansetron (vooral bij hoge i.v. doses); mogelijk ook de andere 5HT-antagonisten
5.5.2.: terlipressine
8.3.: methadon
9.2.2.: hydroxychloroquine
10.2.: meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride, hoge doses haloperidol 10.3.: citalopram, escitalopram 10.4.: guanfacine, pitolisant 10.11.1.: donepezil; mogelijk ook galantamine
11.1.2.: erythromycine (vooral i.v.), azithromycine, clarithromycine, roxithromycine 11.1.5.: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin; mogelijk ook norfloxacin en ofloxacin 11.1.8.5.: bedaquiline 11.2.3.: fluconazol; mogelijk ook itraconazol, posaconazol, voriconazol 11.3.2.: artemeter + lumefantrine, artemimol + piperaquine, kinine 11.3.4.: pentamidine 11.4.3.: mogelijk voor atazanavir, fostemsavir, lopinavir, rilpivirine en saquinavir en associaties van deze middelen
12.4.1.: hydroxyzine
13.1.1.3.: oxaliplatin 13.2.1.: inotuzumab ozogamicine 13.2.2.: bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsetinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib; mogelijk ook asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib 13.4.: anagrelide, arseentrioxide, panobinostat
18.1.1.: propofol

### INL. 6.2.3. Anticholinerge ongewenste effecten

- **Centrale anticholinerge ongewenste effecten** zijn vooral duizeligheid, zelden cognitieve achteruitgang en delirium, met of zonder agitatie.
- **Perifere anticholinerge ongewenste effecten** zijn vooral monddroogte (met verhoogd risico van tandcariës) en droge ogen, verminderde zweetsecretie, nausea en obstipatie, mydriase en



accomodatiestoornissen, urineretentie; zelden tachycardie en ritmestoornissen.

- Een aantal geneesmiddelen wordt in dit Repertorium als “anticholinergica” (syn. muscarinereceptorantagonisten of atropine-achtigen) aangeduid, gezien het beoogde effect berust op hun anticholinerge eigenschappen. Het gaat om butylhyoscinebromide bij abdominale krampen, anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen, anticholinergica bij astma en COPD, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson, bepaalde mydriatica en cycloplegica, atropine.
- Heel wat andere geneesmiddelen hebben anticholinerge eigenschappen, maar worden niet omwille van deze eigenschappen gebruikt; ze geven echter wel anticholinerge ongewenste effecten. Het gaat vooral om bepaalde antidepressiva (vooral tricyclische antidepressiva (vooral amitriptyline) en paroxetine), bepaalde H-antihistaminica (vooral difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine en meclozine; in mindere mate cetirizine, doxylamine, fexofenadine en loratadine), bepaalde antipsychotica (vooral fenothiazines, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide, quetiapine), baclofen, carbamazepine en oxcabazepine, disopyramide, nefopam en tizanidine.
- **Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zijn gecontra-indiceerd in geval van:** (risicofactoren van) gesloten-hoekglaucoom; refluxoesofagitis; prostaathypertrofie; intestinale atonie; paralytische ileus; ernstige *colitis ulcerosa*; *myasthenia gravis*.
- **Voorzichtigheid is vooral geboden bij kinderen en ouderen:** ze zijn gevoeliger voor de anticholinerge ongewenste effecten; verlagen van de dosis kan aangewezen zijn en combineren van verschillende middelen met anticholinerge werking is te mijden. Andere risicosituaties zijn hyperthermie, pylorusstenose, tachycardie (bv. door hyperthyreoïdie, hartfalen), hypertensie en acuut myocardinfarct. Overdreven sedatie kan optreden bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

#### INL. 6.2.4. Serotoninesyndroom

Zie *Folia mei 2016 en Folia april 2021*.

- Het serotoninesyndroom wordt gekenmerkt door volgende triade:
  - neuromusculaire agitatie (clonus, hyperreflexie, myoclonus, rigiditeit, tremor),
  - disfunctie van het autonome systeem (o.a. hyperthermie die soms fataal is, tachycardie), en
  - veranderde mentale status (o.a. agitatie, verwardheid).
- Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis.
- Ernstige gevallen van serotoninesyndroom worden meestal gezien bij inname van twee of meer serotonerge geneesmiddelen, waarvan meestal één **MAO-A-inhibitor of een niet-selectieve MAO-inhibitor**. In België zijn alleen de reversibele MAO-A-inhibitor moclobemide en de niet-psychotrope MAO-inhibitoren linezolid (een antibioticum) en methyleenblauw beschikbaar. **Zeker de associatie van deze MAO-inhibitoren met een SSRI moet vermeden worden.**
- **Andere serotonerge geneesmiddelen** kunnen eveneens, in onderlinge associatie, aanleiding kunnen geven tot het serotoninesyndroom. In zeldzame gevallen wordt het serotoninesyndroom veroorzaakt door overdosering van één serotonerg middel. Belangrijkste serotonerge geneesmiddelen: SSRI's (met inbegrip van dapoxetine) en andere antidepressiva (duloxetine, venlafaxine, clomipramine, imipramine, vortioxetine), bepaalde opioïden (fentanyl, hydromorfon, methadon, oxycodon, pentazocine, pethidine, tapentadol, tramadol), dextromethorfan, lithium, methylfenidaat, sint-janskruid, amfetaminen en derivaten (bv. ecstasy). Ook voor volgende geneesmiddelen is een risico van serotoninesyndroom gesuggereerd of niet uit te sluiten: mirtazapine, trazodon, de triptanen, en de MAO-B-inhibitoren selegiline, rasagiline en safinamide.

#### INL. 6.2.5. Maligne antipsychoticasyndroom

- Zie *Folia de février 2008 en Folia d'avril 2021*.
- Het maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd) is een zeldzaam maar zeer ernstig ongewenst effect van antipsychotica. Het syndroom is ook beschreven bij combineren



van antipsychotica met lithium, en bij plots stoppen van levodopa, dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren.

- Het risico is groter in het begin van de behandeling, na een dosisverhoging of bij gebruik van hoge, parenteraal toegediende doses. Risicofactoren zijn o.a. dehydratie en antecedenten van maligne antipsychoticasyndroom.
- Het syndroom wordt gekenmerkt door het vrij plots optreden van extrapiramidale rigiditeit, onwillekeurige bewegingen en hyperthermie, vaak gecombineerd met dysartrie, dysfagie en acute nierfunctiestoornis. Er kunnen ook bewustzijnsverandering en ontregeling van het autonome zenuwstelsel optreden. Het syndroom kan fataal aflopen door nierinsufficiëntie en hyperthermie met tachycardie.
- Dringende hospitalisatie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg, is noodzakelijk.

### INL. 6.2.6. Ernstige huidreacties door geneesmiddelen

Voor meer details, onder andere de meest betrokken geneesmiddelen: zie *Folia mei 2021*.

- Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN, syn.: Lyell-syndroom), DRESS-syndroom en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis (AGEP) zijn de belangrijkste types van **ernstige huidreacties door geneesmiddelen**. Ze kunnen gepaard gaan met uitgesproken morbiditeit en zelfs mortaliteit.
- **Essentiële maatregelen om acute morbiditeit en mortaliteit te beperken of voorkomen, en langetermijngevolgen tegen te gaan zijn:** snel herkennen van het probleem, identificeren en stoppen van het verdachte geneesmiddel, en nooit meer opnieuw toedienen van het betreffende geneesmiddel. **Bij optreden ervan is een dringende, gespecialiseerde aanpak in het ziekenhuis vereist.**
- **SJS en TEN** zijn varianten van epidermale necrolyse (huidloslating < 10 % voor SJS; huidloslating > 30 % voor TEN). De huidreacties worden frequent voorafgegaan door achteruitgang van de algemene toestand, koorts, influenza-achtige symptomen, symptomen ter hoogte van de ogen, neus, keel en oren, en pijn ter hoogte van de huid.
- **DRESS-syndroom** omvat heterogene klinische symptomen, bestaande uit orgaanaantasting (vooral de lever), al dan niet met huidreacties en biologische afwijkingen. De prodromale fase (met koorts, lymfadenopathie, influenza-achtige symptomen, brandende pijn, jeuk) kan tot 2 weken voor de huidreacties optreden.
- **AGEP** wordt gekarakteriseerd door talrijke kleine, vooral niet-folliculaire steriele pustels. De huidreacties treden op gelijktijdig met hoge koorts en leukocytose.



### INL. 6.2.7. Hyperkaliëmie

Zie *Folia april 2010*.

- Hyperkaliëmie (kaliumserumconcentratie of  $K > 5,5$  mmol/l) kan leiden tot ernstige cardiale problemen (gaande tot ventrikularitmieën) en neuromusculaire problemen (spierzwakte, gaande tot paralyse).
- Ernstige hyperkaliëmie ( $K > 6,5$  mmol/l, of  $K > 6,0$  mmol/l gepaard gaande met ECG-veranderingen) is een levensbedreigende situatie en vereist een dringende aanpak in hospitaalmilieu onder cardiale monitoring.
- Bij normale nierfunctie wordt overtollig kalium gemakkelijk uitgescheiden. Hyperkaliëmie wordt meestal veroorzaakt door een combinatie van factoren, met als belangrijkste nierinsufficiëntie (let op bij ouderen en diabetici) en inname van bepaalde geneesmiddelen.
- Geneesmiddelengroepen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, zijn o.a. ACE-inhibitoren, sartanen, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, heparines, NSAID's. Daarnaast komt hyperkaliëmie ook voor met ciclosporine, drospirenon, erythropoëtines, tacrolimus, trimethoprim. Deze geneesmiddelen mogen niet gebruikt worden bij patiënten met voorafbestaande hyperkaliëmie. Sommige geneesmiddelen bevatten kaliumzouten (bv. kaliumsulfaat in Eziclen®, kaliumwaterstofcarbonaat in Gaviscon Advance Munt®, kaliumcitraat in Uralyt U®).
- Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica moeten met de grootste voorzichtigheid gebruikt





worden bij patiënten met nierinsufficiëntie. Alle specialiteiten in deze groepen hebben symbool  of  (zie *Inl.2.1.3.*).

- Gelijktijdig gebruik van meerdere van bovenvermelde middelen (bv. lage doses spironolacton samen met een ACE-inhibitor bij hartfalen) dient voorzichtig te gebeuren. Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica is te vermijden.

### **INL. 6.2.8. Convulsies en epileptische aanvallen uitgelokt door geneesmiddelen**

- Geneesmiddelen die convulsies en epileptische aanvallen kunnen uitlokken zijn o.a. antidepressiva (TCA's en aanverwanten, SSRI's), antipsychotica (frequenter met clozapine), bupropion, middelen tegen ADHD en narcolepsie, chinolonen, theofylline, tapentadol, tramadol. Het risico is groter wanneer deze geneesmiddelen onderling worden gecombineerd. Bij patiënten met alcoholmisbruik kunnen deze geneesmiddelen het risico van convulsies bij plots stoppen van alcohol verder verhogen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van convulsies.
- Ook bij hypoglykemie door antidiabetica kunnen convulsies optreden.
- Geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken bij plotse onderbreking van chronisch gebruik zijn o.a. benzodiazepines, Z-producten, barbituraten.

### **INL. 6.2.9. Porfyrie-aanvallen uitgelokt door geneesmiddelen**

- Sommige geneesmiddelen kunnen een aanval van acute porfyrie uitlokken (met hevige buikklachten, pijn, convulsies ...). Porfyrie is een groep aandoeningen berustend op een afwijking in de biosynthese van haem, een belangrijk bestanddeel van hemoglobine en van andere eiwitten zoals cytochroom P450-enzymen.
- Veel geneesmiddelen zijn onveilig bij patiënten met porfyrie. Het gaat bijvoorbeeld om sterke inductoren van het cytochroom P450-systeem die de synthese van het defecte haem ter hoogte van de lever stimuleren (b.v. barbituraten, fenytoïne). Van andere geneesmiddelen is niet gekend via welk mechanisme ze een acute aanval van porfyrie kunnen veroorzaken.
- Gezien de zeldzaamheid van deze aandoening en de tegenstrijdige informatie uit de literatuur wordt porfyrie in het Repertorium voor geen enkel geneesmiddel vermeld als contra-indicatie. Voor betrouwbare en regelmatig bijgewerkte informatie kan verwezen worden naar de website van het *European Porphyrria Network* ([www.porphyrria-europe.com](http://www.porphyrria-europe.com)).

### **INL. 6.2.10. Extrapiramidale symptomen**

Zie ook *Folia april 2021*.

- Extrapiramidale symptomen zijn vooral:
  - dystonie: aanhoudende of wisselend verhoogde spierspanning die resulteert in herhaalde draaiende of wringende bewegingen, bv. in oogleden of de nek;
  - acathisie: een onvrijwillige, continue motorische onrust;
  - parkinsonisme: het hypokinetisch-rigide syndroom.
- Extrapiramidale symptomen zijn vooral beschreven met antipsychotica (minder bij atypische antipsychotica) en met metoclopramide.
- De toediening van een anticholinergicum verbetert de dystonie symptomen.
- Kinderen en ouderen hebben een groter risico van extrapiramidale symptomen.

### **INL. 6.2.11. Hemolyse door glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie**

- Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (favisme) is een erfelijke aandoening veroorzaakt door een afwijking (mutatie) in het G6PD-gen. De deficiëntie verhoogt de gevoeligheid van rode bloedcellen voor oxidatieve schade door geneesmiddelen, met risico van hemolyse en van anemie. Er



bestaan veel varianten van G6PD-deficiëntie, met wisselende klinische gevolgen. De incidentie van G6PD-deficiëntie is laag onder de oorspronkelijke bevolking van de Noord-Europese landen (0,1%), maar is hoger in onder andere sub-Saharisch Afrika (8%; variërend van 3 tot 23%).

- Een aantal geneesmiddelen zijn omwille van hemolyse te vermijden bij alle vormen van G6PD-deficiëntie: methyleenblauw, rasburicase, zilversulfadiazine (crème). Dit wordt vermeld in de rubriek “Contra-indicaties” van het geneesmiddel in het Repertorium. Andere geneesmiddelen zijn enkel te vermijden bij G6PD-deficiëntie met chronische hemolytische anemie, maar zijn in therapeutische dosering wel toepasbaar bij de minder ernstige varianten: acetylsalicylzuur, ascorbinezuur (vitamine C), de chinolonen, co-trimoxazol, fytomenadion (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, nitrofurantoïne, paracetamol, sulfasalazine, thiamfenicol. Dit wordt vermeld in de rubriek “Ongewenste effecten” en “Bijzondere voorzorgen” van het geneesmiddel in het Repertorium. Chlooramfenicol oogdruppels zijn bij patiënten met G6PD-deficiëntie te vermijden in verband met mogelijke toename van risico van cataract. [Bron: “Commentaren Geneesmiddelenbewaking”].

### INL. 6.3. Interacties van geneesmiddelen

- Hier vindt u de algemene principes over interacties van geneesmiddelen. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.1.6*.
- Zie ook de e-learnings “*Interacties – (niet) zo eenvoudig?*” en “*Interacties – de ‘usual suspects’*”.
- Naast geneesmiddel-geneesmiddel-interacties, zijn er ook interacties van geneesmiddelen met voeding, alcohol en sigarettenrook. Voor de interacties van geneesmiddelen met alcohol verwijzen we naar *Folia maart 2017*.
- Toedienen van meerdere geneesmiddelen en de daaropvolgende interacties zijn soms gewenst, bijvoorbeeld bij de behandeling van hartfalen, hypertensie en ziekte van Parkinson.
- Toedienen van twee of meer geneesmiddelen, en zeker polyfarmacie kan echter aanleiding geven tot ongewenste interacties en moeilijkheden met therapietrouw. Hieronder wordt vooral aandacht besteed aan ongewenste interacties, waarbij zowel de ernst als de frequentie van optreden belangrijk zijn bij het inschatten van de klinische relevantie. **Het is dikwijls niet gemakkelijk te voorspellen of een bepaalde interactie klinisch belangrijke gevolgen zal hebben.** Er is immers een uitgesproken interindividuele variabiliteit. Daarenboven wordt het optreden van interacties en de ernst ervan sterk beïnvloed door factoren zoals het onderliggend lijden, de leeftijd, de genetische aanleg, de comediatie en de dosis en duur van het gebruik.
- De risico's en de baten van het combineren van interagerende geneesmiddelen moeten steeds tegen elkaar afgewogen worden. Gelijkijdige toediening is zelden een contra-indicatie. Nauwgezette opvolging van de patiënt laat dikwijls toe om bepaalde geneesmiddelen toch samen toe te dienen, soms wel met doseringsaanpassing. Zeker als het gaat om geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl.6.2*), is voorzichtigheid geboden. Een alternatief geneesmiddel gebruiken of een minder noodzakelijk geneesmiddel (tijdelijk) stoppen is vaak de beste optie wanneer klinisch belangrijke gevolgen mogelijk zijn.
- Voor bepaalde sterk gespecialiseerde geneesmiddelengroepen met zeer grote kans op interacties bestaan handige en vrij toegankelijke websites:
  - voor HIV medicatie [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org),
  - voor hepatitis B- en C- medicatie [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org),
  - voor antitumorale middelen <https://www.cancer-druginteractions.org/>,
  - voor geneesmiddelen bij COVID-19 <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Interacties kunnen zich afspelen op farmacodynamisch vlak en op farmacokinetisch vlak. Het belang van farmacodynamische interacties wordt vaak onderschat. Dit komt waarschijnlijk omdat ze, in tegenstelling tot farmacokinetische interacties, niet kunnen gedetecteerd worden door het meten van de plasmaconcentraties.

#### *Farmacodynamische interacties*

- Men spreekt van farmacodynamische interacties wanneer toediening van meerdere geneesmiddelen of





toediening van geneesmiddelen samen met bv. voeding of alcohol, leidt tot een **verandering van het antwoord, zonder dat de concentraties van de betrokken geneesmiddelen in het organisme wijzigen**.

- Geneesmiddelen kunnen elkaars effect versterken of tegenwerken. Het kan bv. gaan om competitie t.h.v. een receptor (een agonist en een antagonist), om ingrijpen van meerdere geneesmiddelen op eenzelfde eindorgaan (bv. de hersenen, met overdreven sedatie), of om geneesmiddelen die ingrijpen op verschillende niveaus van eenzelfde stelsel (bv. verstoren van de cardiovasculaire homeostase of van het normale stollingsproces).
- Farmacodynamische interacties zijn vaak een klasse-effect, terwijl farmacokinetische interacties vaker specifiek zijn voor één bepaald geneesmiddel.
- Zoals de farmacokinetische interacties zijn de farmacodynamische vooral belangrijk voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl.6.2*).

#### *Farmacokinetische interacties*

- Dit zijn interacties waarbij de **concentraties van een geneesmiddel in het organisme worden gewijzigd** door een ander geneesmiddel of bv. voeding of alcohol.
- **Een verandering van de concentratie van een geneesmiddel in het organisme leidt niet noodzakelijk tot een klinisch relevante verandering van het antwoord**, en kleine veranderingen van de concentraties zullen meestal geen gevolg hebben.
- Farmacokinetische interacties kunnen zich afspelen t.h.v. de resorptie, de distributie, de afbraak en de excretie van een geneesmiddel. Aandacht gaat vooral naar interacties die leiden tot een veranderde biologische beschikbaarheid, of die leiden tot versnellen of vertragen van de afbraak van het substraat ("slachtoffergeneesmiddel") t.h.v. de lever.
- Vertragen van de afbraak door inhibitoren kan leiden tot een versterkt antwoord, en versnellen van de afbraak door inductoren tot een verminderd antwoord. Uitzondering daarop zijn de prodrugs (bv. codeïne, tamoxifen), waarbij omzetting tot een actieve metaboliet nodig is voor het effect: vertragen van de metabolisatie kan in dat geval leiden tot een verminderd antwoord.
- Verhoging van de concentratie van een geneesmiddel heeft vanzelfsprekend meer belang als het gaat om een "slachtoffergeneesmiddel" dat potentieel levensbedreigende ongewenste effecten kan veroorzaken, zoals de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl.6.2*). Bij deze substraten moet men ook waakzaam zijn voor farmacodynamische interacties.
- Verlaging van de plasmaconcentratie kan tot therapiefalen leiden, wat erg belangrijk kan zijn voor de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge en bijvoorbeeld de anticonceptiva.
- **Interacties via CYP450-enzymen**
  - De afbraak van geneesmiddelen t.h.v. de lever gebeurt vooral onder invloed van het cytochroom P450(CYP)-systeem waarin verschillende CYP-iso-enzymen een rol spelen. Bij de mens zijn vooral de iso-enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 belangrijk bij de afbraak van frequent gebruikte geneesmiddelen (zie *Tabel 1c* en *Tabel 1e*).
  - Sommige geneesmiddelen worden uitsluitend of vooral door één van deze iso-enzymen afgebroken; dikwijls is een geneesmiddel echter substraat van meerdere iso-enzymen.
  - Geneesmiddelen, alcohol, roken, pompelmoessap/pomelo en kruiden/plantenextracten kunnen de activiteit van deze iso-enzymen versterken (induceren) of verminderen (inhiberen). Er bestaan minder en meer potente inhibitoren en inductoren, en hun effect hangt ook af van hun concentratie, en dus van de dosis die gebruikt wordt. Ook is er een belangrijke interindividuele variabiliteit. De invloed van een inhibitor of een inductor kan vanzelfsprekend groter zijn indien het slachtoffergeneesmiddel (het substraat) uitsluitend of vooral wordt afgebroken door één iso-enzym, en indien er een nauwe therapeutisch-toxische marge is.
  - Interacties t.h.v. de CYP-iso-enzymen kunnen bestudeerd worden *in vitro*, door meten van de plasmaconcentraties, of door het bestuderen van het antwoord op het geneesmiddel. Het vinden van een verandering *in vitro* of van een gewijzigde plasmaconcentratie betekent niet automatisch dat er ook een klinisch relevante verandering in antwoord zal zijn.
- **Interacties via membraangebonden transporteiwitten**



- **P-glycoproteïne (P-gp)** is een ATP-gelinkte pomp aanwezig in bepaalde celmembranen, en verwijdert vreemde stoffen uit de cellen. Het vermindert de intestinale resorptie van substraten, verhoogt hun hepatische en renale eliminatie, en vermindert ter hoogte van de bloed-hersenbarrière de opname van substraten in de hersenen. Inductoren van P-gp verlagen de plasmaconcentraties van hun substraten; inhibitoren verhogen de plasmaconcentratie van hun substraten. In *Tabel 1d* en *Tabel 1e* worden de belangrijkste substraten, inhibitoren en inductoren van P-gp vermeld. Voor vele van deze substraten, inhibitoren en inductoren, is er een overlap met het CYP-iso-enzym 3A4.
- In tegenstelling tot P-gp faciliteren de transporters **OAT (organic anion transporters)** en **OATP (organic anion transporting polypeptides)** de opname van substraten in de cel. Ze bevinden zich ter hoogte van de celmembranen van diverse organen. Ter hoogte van de nieren zijn deze transporters (vooral OAT1 en OAT3) betrokken bij de renale excretie van sommige geneesmiddelen: ze verlagen de plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Probenicid is een inhibitor van OAT1 en OAT3, en kan op die manier de renale excretie van een aantal geneesmiddelen verminderen (bv. penicillines, sommige cefalosporines, methotrexaat). Daarentegen spelen ter hoogte van de lever OATP1B1 en OATP1B3 een belangrijke rol in de opname van sommige geneesmiddelen. Ciclosporine is een inhibitor van OATP1B1 en OATP1B3, en kan op die manier de plasmaconcentraties van statines en van bosentan en ambrisentan verhogen. Sommige HIV-protease-inhibitoren (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) en roxadustat zijn OATP-inhibitoren, en kunnen op die manier de plasmaconcentraties van statines verhogen. Interacties waar OATP-remming een rol speelt zijn vaak complex en daardoor onvoorspelbaar.

**Tabel 1c. De CYP-iso-enzymen, met hun substraten, inhibitoren en inductoren**

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes aangeduid. Uiteraard wil dit niet zeggen dat interacties met niet-vetjes aangeduide geneesmiddelen geen risico inhouden. Voor meer informatie, zie *Inl.6.3*.

	<b>Substraten</b>	<b>Inhibitoren (↑ substraatplasmaconcentratie)</b>	<b>Inductoren (↓ substraatplasmaconcentratie)</b>
<b>CYP1A2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatine, amitriptyline, <b>anagrelide</b>, asenapine, <b>bendamustine</b>, <b>binimetinib</b>, clomipramine, <b>clozapine</b>, coffeïne, <b>dacarbazine</b>, deferasirox, duloxetine, <b>flecainide</b>, flutamide, frovatriptan, imipramine, leflunomide, lidocaïne, melatonine, olanzapine, <b>ondansetron</b>, pifenedon,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir, ciprofloxacine, coffeïne, deferasirox, ethinylestradiol, <b>fluvoxamine</b>, givosiran, methoxsaleen, oestrogenen en oestroprogestagenen, propafenon, stiripentol, ticlopidine, vemurafenib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib, <b>binimetinib</b>, <b>carbamazepine</b>, <b>fenobarbital</b>, <b>fenytoïne</b>, <b>primidon</b>, <b>rifampicine</b>, sigarettenrook, teriflunomide</li> </ul>



	<p>pomalidomide, rasagiline, riluzol, ropinirol, ropivacaïne, <b>theofylline</b>, tizanidine, <b>warfarine</b>, zolmitriptan</p>		
<b>CYP2B6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bupropion, <b>cyclofosfamide</b>, efavirenz, esketamine, <b>ifosfamide</b>, <b>methadon</b>, nevirapine, <b>propofol, thiotepa,</b> <b>tramadol</b> (prodrug)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clopidogrel, ticlopidine, voriconazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carbamazepine, cenobamaat, efavirenz, rifampicine, ritonavir</li> </ul>
<b>CYP2C8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Amiodaron</b>, <b>carbamazepine</b>, clonazepam, <b>dabrafenib</b>, enzalutamide, fluvastatine, ibuprofen, <b>imatinib</b>, loperamide, montelukast, ozanimod, <b>paclitaxel</b>, pioglitazon, remdesivir, <b>repaglinide</b>, riociguat, roxadustat, selexipag, treprostinil, <b>tucatinib</b>, zopiclon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abirateron, <b>clopidogrel</b>, co- trimoxazol, deferasirox, selpercatinib, teriflunomide, trimethoprim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rifampicine</li> </ul>
<b>CYP2C9</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abrocitinib, <b>acenocoumarol</b>, avatrombopag, bosentan, candesartan, carvedilol, celecoxib, co- trimoxazol, diclofenac, <b>fenobarbital</b>,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amiodaron, asciminib, capecitabine, ceritinib, co- trimoxazol, <b>fluconazol</b>, fluorouracil, fluoxetine, fluvastatine, fluvoxamine,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apalutamide, aprepitant, bosentan, <b>carbamazepine</b>, dabrafenib, enzalutamide, <b>fenobarbital</b>, <b>fenytoïne</b>, fosaprepitant, letermovir,</li> </ul>



	<p><b>fenprocoumon,</b>  <b>fenytoïne,</b>          fluconazol,          flurbiprofen,          fluvastatine,  <b>glibenclamide,</b>  <b>gliclazide,</b>  <b>glimepiride,</b>  <b>glipizide,</b>  <b>gliquidon,</b>          ibuprofen,          indometacine,          irbesartan,          losartan,          meloxicam,          naproxen,          nitisinon,          piroxicam,          rosuvastatine,          siponimod,          sulfamethoxazol,          tetrahydrocannabi          nol, torasemide,  <b>valproïnezuur,</b>          valsartan,          vismodegib,  <b>warfarine</b></p>	<p>ivacaftor,  <b>miconazol,</b>          noscapine,          sulfamethoxazol,          tegafur,  <b>voriconazol</b></p>	<p><b>primidon,</b>  <b>rifampicine,</b>          ritonavir</p>
<b>CYP2C19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abrocitinib,              ambrisentan,  <b>brivaracetam,</b>              cannabidiol,  <b>citalopram,</b>              clopidogrel              (prodrug), co-              trimoxazol,              diazepam,  <b>escitalopram,</b>              esomeprazol,              etravirine,  <b>fedratinib,</b>  <b>fenobarbital,</b>  <b>fenytoïne,</b>              fluconazol,              labetalol,              lansoprazol,              leflunomide,              moclobemide,              omeprazol,              pantoprazol,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenobamaat,              esomeprazol,              etravirine,              fedratinib,  <b>fluconazol,</b>              fluoxetine,  <b>fluvoxamine,</b>              isoniazide,              moclobemide,              modafinil,              omeprazol,  <b>ticlopidine,</b>              topiramaat,  <b>voriconazol</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Apalutamide,</b>              efavirenz,  <b>enzalutamide,</b>              letermovir,  <b>rifampicine</b></li> </ul>



	<p><b>pentamidine</b>,          proguanil,          rabeprazol,          sertraline,          terbinafine,  <b>thalidomide</b>,          ticlopidine,          trimethoprim,  <b>valproïnezuur</b>,  <b>voriconazol</b>,          zonisamide</p>		
CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Almotriptan,              amitriptyline,              aripiprazol,              atomoxetine,              carvedilol,              clomipramine,              clonidine,  <b>clozapine</b>, <b>codeïne</b>              (prodrug),              dapoxetine,              darifenacine,              dextromethorfan,              difenhydramine,  <b>dihydrocodeïne</b>,  <b>donepezil</b>,              duloxetine,              eliglustat,  <b>ethylmorphine</b>              (prodrug),              fingolimod,  <b>flecainide</b>,              fluoxetine,              fluvoxamine,              galantamine,  <b>haloperidol</b>,              imipramine,              metoclopramide,              metoprolol,              mianserine,              nebivolol,              nortriptyline,  <b>oxycodon</b>,              paliperidon,              palonosetron,              paroxetine,  <b>pitolisant</b>,              promethazine,  <b>propafenon</b>,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abirateron,              amiodaron,  <b>bupropion</b>,              celecoxib,  <b>cinacalcet</b>,              citalopram,              cobicistat,              difenhydramine,              duloxetine,              escitalopram,              fedratinib,  <b>fluoxetine</b>,              fluvoxamine,              givosiran,  <b>mirabegron</b>,              moclobemide,              panobinostat,  <b>paroxetine</b>,              pitolisant,  <b>propafenon</b>,              ranolazine,  <b>ritonavir</b>,              sertraline,  <b>terbinafine</b>,              vemurafenib,              venlafaxine</li> </ul>	



	<p>propranolol, ranolazine, remdesivir, risperidon, <b>sertindol</b>, tamoxifen (prodrug), tamsulosine, tetrabenazine, timolol, tolterodine, <b>tramadol</b> (prodrug), venlafaxine, vortioxetine, yohimbine</p>		
<b>CYP3A4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abemaciclib</b>, abirateron, <b>acalabrutinib</b>, <b>alectinib</b>, <b>alfentanil</b>, alfuzosine, almotriptan, alpelisib, alprazolam, ambrisentan, <b>amiodaron</b>, amlodipine, <b>anastrozol</b>, <b>apixaban</b>, apremilast, aprepitant, aripiprazol, <b>artemether</b>, <b>asciminib</b>, <b>atazanavir</b>, atogepant, atorvastatine, avanafil, avatrombopag, <b>axitinib</b>, <b>bedaquiline</b>, betamethason, <b>bexaroteen</b>, bictegravir, <b>bortezomib</b>, bosentan, <b>bosutinib</b>, <b>brentuximab</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib, aprepitant (tijdens de 3 dagen durende behandeling), asciminib, atazanavir, ceritinib, <b>clarithromycine</b>, <b>cobicistat</b>, crizotinib, darunavir, diltiazem, entrectinib, <b>erythromycine</b>, fedratinib, fluconazol, fluoxetine, fluvoxamine, fosamprenavir, fosaprepitant (tijdens de 3 dagen durende behandeling), idebenon, <b>idelalisib</b>, imatinib, <b>itraconazol</b>, ivacaftor, <b>ketoconazol</b>, lapatinib, larotrectinib, letermovir,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Apalutamide</b>, aprepitant (na afloop van de behandeling), bexaroteen, bosentan, brigatinib, <b>carbamazepine</b>, cenobamaat, <b>dabrafenib</b>, efavirenz, <b>enzalutamide</b>, etravirine, <b>fenobarbital</b>, <b>fenytoïne</b>, fosaprepitant (na afloop van de behandeling), glycerolfenylbutyr aat, lorlatinib, <b>lumacaftor</b>, <b>mitotaan</b>, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, pitolisant, <b>primidon</b>, <b>rifabutine</b>, <b>rifampicine</b>, rifamycine, rufinamide, topiramaat (hoge dosis), <b>sint-</b></li> </ul>



	<p> <b>vedotin, brigatinib,</b>  bromocriptine,  budesonide,  bupivacaïne,  <b>buprenorfine,</b>  <b>cabazitaxel,</b>  cabergoline,  <b>cabozantinib,</b>  cannabidiol,  <b>carbamazepine,</b>  cariprazine,  chloorfenamine,  chloormadinon,  <b>cerinitib,</b>  <b>ciclosporine,</b>  <b>clarithromycine,</b>  clindamycine,  clobazam,  clonazepam,  clopidogrel,  cobicistat,  <b>cobimetinib,</b>  <b>colchicine,</b>      co-  trimoxazol,  <b>crizotinib,</b>  <b>cyclofosfamide,</b>  <b>dabrafenib,</b>  darifenacine,  darolutamide,  darunavir,  <b>dasatinib,</b>  desfesoterodine,  desogestrel,  dexamethason,  diënogest,  dihydro-  ergotamine,  diltiazem,  <b>disopyramide,</b>  disulfiram,  <b>docetaxel,</b>  dolutegravir,  <b>domperidon,</b>  <b>donepezil,</b>  <b>doxorubicine,</b>  <b>droperidol,</b>  drospirenon,  dutasteride,  ebastine, elbasvir, </p>	<p> lopinavir,  netupitant,  nilotinib,  pazopanib,  <b>pompelmoes/pom-  elo, posaconazol,</b>  ranolazine,  ribociclib,  <b>ritonavir,</b>  roxithromycine,  <b>saquinavir,</b>  selpercatinib,  stiripentol,  ticagrelor,  tipranavir,  <b>tucatinib,</b>  verapamil,  <b>voriconazol</b> </p>	<p> <b>janskruid,</b>  vemurafenib </p>
--	---	--	---



	<p>eletriptan, elexacaftor, eliglustat, elvitegravir, <b>encorafenib</b>, <b>enfortumab</b> <b>vedotin</b>, <b>entrectinib</b>, eplerenon, ergotamine, <b>erlotinib</b>, <b>erythromycine</b>, esketamine, estradiol, estriol, ethinylestradiol, <b>ethosuximide</b>, etonogestrel, <b>etoposide</b>, <b>everolimus</b>, <b>exemestan</b>, <b>fedratinib</b>, felodipine, <b>fentanyl</b>, fesoterodine, finasteride, finerenon, fingolimod, flurazepam, fluticason, fosamprenavir, fosaprepitant, <b>fostemsavir</b>, galantamine, <b>gefitinib</b>, gestodeen, <b>gilteritinib</b>, granisetron, grazoprevir, <b>guanfacine</b>, <b>haloperidol</b>, hydrocortison, <b>ibrutinib</b>, <b>idelalisib</b>, <b>ifosfamide</b>, <b>imatinib</b>, indacaterol, <b>irinotecan</b>, isavuconazol, isradipine,</p>		
--	--	--	--





	<p><b>itraconazol,</b> ivabradine, ivacaftor, ivermectine, <b>ixazomib,</b> ketoconazol, <b>kinidine, kinine,</b> <b>lapatinib,</b> lansoprazol, <b>larotrectinib,</b> <b>lenvatinib,</b> lercanidipine, <b>letrozol,</b> levonorgestrel, lidocaïne, loperamide, <b>lopinavir,</b> loratadine, <b>lorlatinib,</b> <b>lumefantrine,</b> macitentan, maraviroc, maribavir, mefloquine, <b>methadon,</b> methylprednisolon, midazolam, <b>midostaurine,</b> mifepriston, mirabegron, modafinil, mometason, naloxon, netupitant, nevirapine, nicardipine, nifedipine, <b>nilotinib,</b> nimodipine, nirmatrelvir, nomegestrol, norelgestromin, oestrogenen, oestroprogestagenen, <b>olaparib,</b> <b>osimertinib,</b> oxybutynine, <b>oxycodon,</b> <b>paclitaxel,</b></p>		
--	--	--	--



	<p>palbociclib, panobinostat, pazopanib, perampanel, pimozide, pitolisant, ponatinib, pralsetinib, prednison, prednisolon, progestagenen, quetiapine, ranolazine, reboxetine, <b>regorafenib</b>, remdesivir, <b>rilpivirine</b>, <b>ribociclib</b>, rifabutine, rifaximine, rimegepant, riociguat, risperidon, ritonavir, <b>rivaroxaban</b>, <b>ruxolitinib</b>, salmeterol, <b>saquinavir</b>, saxagliptine, <b>selpercatinib</b>, <b>sertindol</b>, sildenafil, silodosine, simvastatine, siponimod, <b>sirolimus</b>, sitagliptine, solifenacine, sonidegib, <b>sorafenib</b>, sufentanil, <b>sunitinib</b>, <b>tacrolimus</b>, tadalafil, <b>tamoxifen</b>, tamsulosine, terbinafine, <b>temsirolimus</b>, testosteron,</p>		
--	---	--	--



	tezacaftor, ticagrelor, <b>thiotepa</b> , tiagabine, ticlopidine, tinidazol, tipranavir, tofacitinib, tolterodine, tolvaptan, <b>topiramaat</b> , trabectedine, <b>trastuzumab-          emtansine</b> , trazodon, triamcinolon, triazolam, trimethoprim, <b>tucatinib</b> , ulipristal, upadacitinib, <b>vandetanib</b> , vardenafil, velpatasvir, <b>vemurafenib</b> , <b>venetoclax</b> , verapamil, vilanterol, <b>vinblastine</b> , <b>vincristine</b> , <b>vindesine</b> , <b>vinorelbine</b> , <b>vismodegib</b> , <b>voriconazol</b> , voxilaprevir, yohimbine, <b>zanubrutinib</b> , zolpidem, zonisamide, zopiclon		
--	--	--	--

**Tabel Id. De substraten, inhibitoren en inductoren van P-glycoproteïne (P-gp)**

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes aangeduid. Uiteraard wil dit niet zeggen dat interacties met niet-vetjes aangeduide geneesmiddelen geen risico inhouden. Voor meer informatie, zie *Inl.6.3*.

Substraten	Inhibitoren (substraatplasmaconcentratie) (↑)	Inductoren (substraatplasmaconcentratie) (↓)
<b>Acalabrutinib</b> , <b>afatinib</b> , <b>alfentanil</b> , ambrisentan, amisulpride,	Abemaciclib, <b>amiodaron</b> , azithromycine, brigatinib,	Apalutamide, carbamazepine, lorlatinib, <b>rifampicine</b> , <b>sint-janskruid</b>



<p>amitriptyline, <b>apixaban</b>, <b>atazanavir</b>,  atogepant, atorvastatine,  <b>azithromycine</b>, <b>binimetinib</b>,  <b>brentuximab vedotin</b>, budesonide,  canagliflozine, carvedilol, <b>ceritinib</b>,  cetirizine, <b>ciclosporine</b>, <b>citalopram</b>,  clopidogrel, <b>cobimetinib</b>, <b>colchicine</b>,  <b>dabigatran</b>, <b>dabrafenib</b>,  darolutamide, <b>dasatinib</b>,  <b>daunorubicine</b>, desloratidine,  dexamethason, <b>digoxine</b>, diltiazem,  <b>docetaxel</b>, <b>domperidon</b>,  <b>doxorubicine</b>, <b>droperidol</b>, <b>edoxaban</b>,  elbasvir, eletriptan, eliglustat,  emtricitabine, <b>erlotinib</b>,  <b>erythromycine</b>, ethinylestradiol,  <b>etoposide</b>, <b>everolimus</b>, <b>fentanyl</b>,  fexofenadine, fidaxomicine,  <b>fostemsavir</b>, <b>gefitinib</b>, <b>gilteritinib</b>,  glecaprevir, grazoprevir, <b>imatinib</b>,  indacaterol, <b>irinotecan</b>, <b>itraconazol</b>,  <b>lapatinib</b>, <b>larotrectinib</b>, ledipasvir,  <b>lenvatinib</b>, linagliptine, loperamide,  loratadine, maraviroc, mefloquine,  methylprednisolon, mirabegron,  <b>mitomycine</b>, <b>morfine</b>, naloxon,  <b>nilotinib</b>, <b>niraparib</b>, <b>nintedanib</b>,  nortriptyline, <b>ondansetron</b>,  odevixibat, oseltamivir, <b>paclitaxel</b>,  paroxetine, pibrentasvir, <b>pralsetinib</b>,  <b>pomalidomide</b>, <b>posaconazol</b>,  prednison, raltegravir, ranolazine,  relugolix, remdesivir, rifaximine,  rifampicine, rimegepant, riociguat,  risperidon, ritonavir, <b>rivaroxaban</b>,  <b>saquinavir</b>, saxagliptine, sertraline,  silodosine, <b>sirolimus</b>, sitagliptine,  sofosbuvir, <b>sorafenib</b>, <b>sunitinib</b>,  <b>tacrolimus</b>, <b>talazoparib</b>,  <b>temsirolimus</b>, tenofovir, <b>tepotinib</b>,  ticagrelor, tipranavir, tolvaptan,  <b>topotecan</b>, <b>trabectedine</b>, <b>tucatinib</b>,  umeclidinium, velpatasvir,  <b>venetoclax</b>, venlafaxine, verapamil,  vilanterol, <b>vinblastine</b>, <b>vincristine</b>,  <b>vinorelbine</b>, <b>vismodegib</b>, voxilaprevir</p>	<p><b>ciclosporine</b>, <b>clarithromycine</b>,  diltiazem, erythromycine,  glecaprevir, idebenon, isavuconazol,  <b>itraconazol</b>, ivacaftor, <b>ketoconazol</b>,  <b>lapatinib</b>, ledipasvir, maribavir,  pibrentasvir, propafenon, ranolazine,  <b>ritonavir</b>, <b>saquinavir</b>, <b>tepotinib</b>,  ticagrelor, tucatinib, vandetanib,  velpatasvir, venetoclax, <b>verapamil</b>,  voxilaprevir</p>	
--	---	--

**Tabel 1e. (Alfabetische lijst van substraten, inhibitoren en inductoren van de CYP-iso-enzymen en van P-gp)**

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes aangeduid. Uiteraard wil dit niet zeggen dat interacties met niet-vetjes aangeduide



geneesmiddelen geen risico inhouden. Voor meer informatie, zie *Inl.6.3*.

	<b>Substraat van</b>	<b>Inhibitor van</b>	<b>Inductor van</b>
abemaciclib	<b>3A4</b>	P-gp	
abirateron	3A4	2D6	
abrocitinib	2C9 2C19		
acalabrutinib	<b>3A4 P-gp</b>	3A4	1A2
acenocoumarol	<b>2C9</b>		
afatinib	<b>P-gp</b>		
agomelatine	1A2		
alectinib	<b>3A4</b>		
alfentanil	<b>3A4 P-gp</b>		
alfuzosine	3A4		
almotriptan	2D6 3A4		
alpelisib	<b>3A4</b>		
alprazolam	3A4		
ambrisentan	2C19 3A4 P-gp		
amiodaron	<b>2C8 3A4</b>	2C9 2D6 <b>P-gp</b>	
amisulpiride	P-gp		
amitriptyline	1A2 2D6 P-gp		
amlodipine	3A4		
anagrelide	<b>1A2</b>		
anastrozol	3A4		
apalutamide			2C9 <b>2C19 3A4</b> P-gp
apixaban	<b>3A4 P-gp</b>		
apremilast	3A4		
aprepitant	3A4	3A4 (tijdens de 3 dagen durende behandeling)	2C9 3A4 (na afloop van de behandeling)
aripiprazol	2D6 3A4		
artemether	<b>3A4</b>		
asciminib	<b>3A4</b>	3A4 2C9	
asenapine	1A2	3A4	
atazanavir	<b>3A4 P-gp</b>		
atogepant	3A4 P-gp		
atomoxetine	2D6		



atorvastatine	3A4 P-gp		
avanafil	3A4		
avatrombopag	2C9 3A4		
axitinib	<b>3A4</b>		
azithromycine	<b>P-gp</b>	P-gp	
bedaquiline	<b>3A4</b>		
bendamustine	<b>1A2</b>		
betamethason	3A4		
bexaroteen	<b>3A4</b>		3A4
bictegravir	3A4		
binimetinib	<b>1A2 P-gp</b>		1A2
bortezomib	<b>3A4</b>		
bosentan	2C9 3A4		2C9 3A4
bosutinib	<b>3A4</b>		
brentuximab vedotin	<b>3A4 P-gp</b>		
brigatinib	<b>3A4</b>	P-gp	3A4
brivaracetam	<b>2C19</b>		
bromocriptine	3A4		
budesonide	3A4 P-gp		
bupivacaïne	3A4		
buprenorfine	<b>3A4</b>		
bupropion	2B6	<b>2D6</b>	
cabazitaxel	<b>3A4</b>		
cabergoline	3A4		
cabozantinib	<b>3A4</b>		
canagliflozine	P-gp		
candesartan	2C9		
cannabidiol	2C19, 3A4		
capecitabine		2C9	
carbamazepine	<b>2C8 3A4</b>		<b>1A2 2B6 2C9 3A4</b> P-gp
cariprazine	3A4		
carvedilol	2C9 2D6 P-gp		
celecoxib	2C9	2D6	
cenobamaat		2C19	2B6 3A4



ceritinib	<b>3A4 P-gp</b>	2C9 3A4	
cetirizine	P-gp		
chloorfenamine	3A4		
chloormadinon	3A4		
ciclosporine	<b>3A4 P-gp</b>	<b>P-gp</b>	
cinacalcet		<b>2D6</b>	
ciprofloxacin		1A2	
citalopram	<b>2C19 P-gp</b>	2D6	
clarithromycine	<b>3A4</b>	<b>3A4 P-gp</b>	
clindamycine	3A4		
clobazam	3A4		
clomipramine	1A2 2D6		
clonazepam	2C8 3A4		
clonidine	2D6		
clopidogrel (prodrug)	2C19 3A4 P-gp	2B6 <b>2C8</b>	
clozapine	<b>1A2 2D6</b>		
cobicistat	3A4	2D6 <b>3A4</b>	
cobimetinib	<b>3A4 P-gp</b>		
codeïne (prodrug)	<b>2D6</b>		
coffeïne	1A2	1A2	
colchicine	<b>3A4 P-gp</b>		
co-trimoxazol	2C9 2C19 3A4	2C8 2C9	
crizotinib	<b>3A4</b>	3A4	
cyclofosfamide	<b>2B6, 3A4</b>		
dabigatran	<b>P-gp</b>		
dabrafenib	<b>2C8 3A4 P-gp</b>		2C9, <b>3A4</b>
dacarbazine	<b>1A2</b>		
dapoxetine	2D6		
darifenacine	2D6 3A4		
darunavir	3A4	3A4	
darolutamide	3A4 P-gp		
dasatinib	<b>3A4 P-gp</b>		
daunorubicine	<b>P-gp</b>		
deferasirox	1A2	1A2 2C8	





desfesoterodine	3A4		
desloratadine	P-gp		
desogestrel	3A4		
dexamethason	3A4 P-gp		
dextromethorfan	2D6		
diazepam	2C19		
diclofenac	2C9		
diënogest	3A4		
difenhydramine	2D6	2D6	
digoxine	<b>P-gp</b>		
dihydro-ergotamine	3A4		
dihydrocodeïne	<b>2D6</b>		
disufiram	3A4		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp	
disopyramide	<b>3A4</b>		
docetaxel	<b>3A4 P-gp</b>		
dolutegravir	3A4		
domperidon	<b>3A4 P-gp</b>		
donepezil	<b>2D6 3A4</b>		
doxorubicine	<b>3A4 P-gp</b>		
droperidol	<b>3A4 P-gp</b>		
drospirenon	3A4		
duloxetine	1A2 2D6	2D6	
dutasteride	3A4		
ebastine	3A4		
edoxaban	<b>P-gp</b>		
efavirenz	2B6		2B6 2C19 3A4
elbasvir	3A4 P-gp		
eletriptan	3A4 P-gp		
elexacaftor	3A4		
eliglustat	2D6 3A4 P-gp		
elvitegravir	3A4		
emtricitabine	P-gp		
encorafenib	<b>3A4</b>		



enfortumab vedotin	<b>3A4</b>		
entrectinib	<b>3A4</b>	3A4	
enzalutamide	<b>2C8</b>		2C9 <b>2C19 3A4</b>
eplerenon	3A4		
ergotamine	3A4		
erlotinib	<b>3A4 P-gp</b>		
erythromycine	<b>3A4 P-gp</b>	<b>3A4</b> P-gp	
escitalopram	<b>2C19</b>	2D6	
esketamine	2B6 3A4		
esomeprazol	2C19	2C19	
estradiol	3A4		
estriol	3A4		
ethinylestradiol	3A4 P-gp	1A2	
ethosuximide	<b>3A4</b>		
ethylmorphine (prodrug)	<b>2D6</b>		
etonogestrel	3A4		
etoposide	<b>3A4 P-gp</b>		
etravirine	2C19	2C19	3A4
everolimus	<b>3A4 P-gp</b>		
exemestan	<b>3A4</b>		
fedratinib	<b>3A4</b>	2C19 2D6 3A4	
felodipine	3A4		
fenobarbital	<b>2C9 2C19</b>		<b>1A2 2C9 3A4</b>
fenprocoumon	<b>2C9</b>		
fentanyl	<b>3A4</b>		
fenytoïne	<b>2C9 2C19</b>		<b>1A2 2C9 3A4</b>
fesoterodine	3A4		
fexofenadine	P-gp		
fidaxomicine	P-gp		
finasteride	3A4		
finerenon	3A4		
fingolimod	2D6 3A4		
flecaïnide	<b>1A2 2D6</b>		
fluconazol	2C9, 2C19	<b>2C9 2C19</b> 3A4	



fluoxetine	2D6	2C9 2C19 <b>2D6</b> 3A4	
fluorouracil		2C9	
flurazepam	3A4		
flurbiprofen	2C9		
flutamide	1A2		
fluticason	3A4		
fluvastatine	2C8 2C9	2C9	
fluvoxamine	2D6	<b>1A2</b> 2C9 <b>2C19</b> 2D6 3A4	
fosamprenavir	3A4	3A4	
fosaprepitant	3A4	3A4 (tijdens de 3 dagen durende behandeling)	2C9 3A4(na afloop van de behandeling)
<b>fostemsavir</b>	<b>3A4 P-gp</b>		
frovatriptan	1A2		
galantamine	2D6 3A4		
gefitinib	<b>3A4</b>		
gestodeen	3A4		
gilteritinib	<b>3A4 P-gp</b>		
givosiran		1A2 2D6	
glecaprevir	P-gp	P-gp	
glibenclamide	<b>2C9</b>		
gliclazide	<b>2C9</b>		
glimepiride	<b>2C9</b>		
glipizide	<b>2C9</b>		
gliquidon	<b>2C9</b>		
glycerolfenylbutyraat			3A4
granisetron	3A4		
grazoprevir	3A4 P-gp		
guanfacine	<b>3A4</b>		
haloperidol	<b>2D6 3A4</b>		
hydrocortison	3A4		
ibuprofen	2C8 2C9		
ibrutinib	<b>3A4</b>		
idebenon		3A4 P-gp	
idelalisib	<b>3A4</b>	<b>3A4</b>	



ifosfamide	<b>3A4 2B6</b>		
imatinib	<b>2C8 3A4 P-gp</b>	3A4	
imipramine	1A2 2D6		
indacaterol	3A4 P-gp		
indometacine	2C9		
irbesartan	2C9		
irinotecan	<b>3A4 P-gp</b>		
isavuconazol	3A4	3A4 P-gp	
isoniazide		2C19	
isradipine	3A4		
itraconazol	<b>3A4 P-gp</b>	<b>3A4 P-gp</b>	
ivabradine	3A4		
ivacaftor	3A4	2C9 3A4 P-gp	
ivermectine	3A4		
ixazomib	<b>3A4</b>		
ketoconazol	3A4	<b>3A4 P-gp</b>	
kinidine	<b>3A4</b>		
kinine	<b>3A4</b>		
labetalol	2C19		
lansoprazol	2C19 3A4		
lapatinib	<b>3A4 P-gp</b>	CYP3A4 <b>P-gp</b>	
larotrectinib	<b>3A4 P-gp</b>	CYP3A4	
ledipasvir	P-gp	P-gp	
leflunomide	1A2 2C19		
lenvatinib	<b>3A4 P-gp</b>		
lercanidipine	3A4		
letermovir		3A4	2C9, 2C19
letrozol	<b>3A4</b>		
levonorgestrel	3A4		
lidocaïne	1A2, 3A4		
linagliptine	P-gp		
loperamide	2C8 3A4 P-gp		
lopinavir	<b>3A4</b>	3A4	
loratidine	3A4 P-gp		



lorlatinib	<b>3A4</b>		3A4 P-gp
losartan	2C9		
lumacaftor			<b>3A4</b>
lumefantrine	<b>3A4</b>		
macitentan	3A4		
maraviroc	3A4 P-gp		
maribavir	3A4	P-gp	
mefloquine	3A4 P-gp		
melatonine	1A2		
meloxicam	2C9		
methadon	<b>2B6 3A4</b>		
methoxsaleen		1A2	
methylprednisolon	3A4 P-gp		
metoclopramide	2D6		
metoprolol	2D6		
mianserine	2D6		
miconazol		<b>2C9</b>	
midazolam	3A4		
midostaurine	<b>3A4</b>		
mifepriston	3A4		
mirabegron	3A4 P-gp	<b>2D6</b>	
mitomycine	<b>P-gp</b>		
mitotaan			<b>3A4</b>
moclobemide	2C19	2C19 2D6	
modafinil	3A4	2C19	3A4
mometason	3A4		
montelukast	2C8		
morfine	<b>P-gp</b>		
naloxon	3A4 P-gp		
naproxen	2C9		
nebivolol	2D6		
netupitant	3A4	3A4	
nevirapine	2B6 3A4		3A4
nicardipine	3A4		



nifedipine	3A4		
nilotinib	<b>3A4 P-gp</b>	3A4	
nimodipine	3A4		
nintedanib	<b>P-gp</b>		
niraparib	<b>P-gp</b>		
nirmatrelvir	3A4		
nitisinon	2C9		
nomegestrol	3A4		
norelgestromin	3A4		
norfloxacin		1A2	
nortriptyline	2D6 P-gp		
noscapine		2C9	
odevixibat	P-gp		
oestrogenen	3A4	1A2	
oestroprogestagenen	3A4	1A2	
olanzapine	1A2		
olaparib	<b>3A4</b>		
omeprazol	2C19	2C19	
ondansetron	<b>1A2 P-gp</b>		
oseltamivir	P-gp		
osimertinib	<b>3A4</b>		
ozanimod	2C8		
oxcarbazepine			3A4
oxybutynine	3A4		
oxycodon	<b>2D6 3A4</b>		
paclitaxel	<b>2C8 3A4 P-gp</b>		
palbociclib	<b>3A4</b>		
panobinostat	<b>3A4</b>	2D6	
paliperidon	2D6		
palonosetron	2D6		
pantoprazol	2C19		
paroxetine	2D6 P-gp	<b>2D6</b>	
pazopanib	<b>3A4</b>	3A4	
pentamidine	<b>2C19</b>		



perampanel	<b>3A4</b>		
pibrentasvir	P-gp	P-gp	
pimozide	<b>3A4</b>		
pioglitazon	2C8		
pirfenidon	1A2		
piroxicam	2C9		
pitolisant	<b>3A4 2D6</b>	2D6	3A4
pomalidomide	<b>1A2 P-gp</b>		
pomelo		<b>3A4</b>	
pompelmoes		<b>3A4</b>	
ponatinib	<b>3A4</b>		
posaconazol	<b>P-gp</b>	<b>3A4</b>	
pralsetinib	<b>3A4 P-gp</b>		
prednison	3A4 P-gp		
prednisolon	3A4		
primidon			<b>1A2 2C9 3A4</b>
progestagenen	3A4		
proguanil	2C19		
promethazine	2D6		
propafenon	<b>2D6</b>	1A2 <b>2D6</b> P-gp	
propofol	<b>2B6</b>		
propranolol	2D6		
quetiapine	3A4		
rabeprazol	2C19		
raltegravir	P-gp		
ranolazine	2D6 3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	
rasagiline	1A2		
repaglinide	<b>2C8</b>		
reboxetine	3A4		
regorafenib	<b>3A4</b>		
relugolix	P-gp		
remdesivir	2C8 2D6 3A4		
ribociclib	<b>3A4</b>	3A4	
rifabutine	3A4		3A4





rifampicine	P-gp		<b>1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp</b>
rifamycine			3A4
rifaximine	3A4 P-gp		
riluzol	1A2		
rilpivirine	<b>3A4</b>		
rimegepant	3A4 P-gp		
riociguat	2C8 3A4 P-gp		
risperidon	2D6 3A4 P-gp		
ritonavir	3A4 P-gp	<b>2D6 3A4 P-gp</b>	2B6 2C9
rivaroxaban	<b>3A4 P-gp</b>		
ropinirol	1A2		
ropivacaïne	1A2		
rosuvastatine	2C9		
roxadustat	2C8		
roxithromycine		3A4	
rufinamide			3A4
ruxolitinib	<b>3A4</b>		
salmeterol	3A4		
saquinavir	<b>3A4 P-gp</b>	<b>3A4 P-gp</b>	
saxagliptine	3A4 P-gp		
selexipag	2C8		
selpercatinib	<b>3A4</b>	2C8 3A4	
sertindol	<b>2D6 3A4</b>		
sertraline	2C19 P-gp	2D6	
sigarettenrook			1A2
sildenafil	3A4		
silodosine	3A4 P-gp		
simvastatine	3A4		
sint-janskruid			<b>3A4 P-gp</b>
siponimod	2C9 3A4		
sirolimus	<b>3A4 P-gp</b>		
sitagliptine	3A4 P-gp		
sofosbuvir	P-gp		



solifenacine	3A4		
sonidegib	<b>3A4</b>		
sorafenib	<b>3A4 P-gp</b>		
stiripentol		1A2 3A4	
sufentanil	3A4		
sulfamethoxazol	2C9	2C9	
sunitinib	<b>3A4 P-gp</b>		
tacrolimus	<b>3A4 P-gp</b>		
tadalafil	3A4		
tamoxifen (prodrug)	<b>2D6 3A4</b>		
talazoparib	<b>P-gp</b>		
tamsulosine	2D6 3A4		
tegafur		2C9	
temsirolimus	<b>3A4 P-gp</b>		
tenofovir	P-gp		
tepotinib	<b>P-gp</b>	P-gp	
terbinafine	2C19 3A4	<b>2D6</b>	
teriflunomide		2C8	1A2
testosteron	3A4		
tetrabenazine	2D6		
tetrahydrocannabinol	2C9		
tezacaftor	3A4		
thalidomide	<b>2C19</b>		
theofylline	<b>1A2</b>		
thiotepa	<b>2B6 3A4</b>		
tiagabine	3A4		
ticagrelor	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ticlopidine	2C19 3A4	1A2 2B6 <b>2C19</b>	
timolol	2D6		
tinidazol	3A4		
tipranavir	3A4 P-gp	3A4	
tizanidine	1A2		
tofacitinib	3A4		
tolterodine	2D6 3A4		



tolvaptan	3A4 P-gp		
topiramaat	<b>3A4</b>	2C19	
topotecan	<b>P-gp</b>		
torasemide	2C9		
trabectedine	<b>3A4 P-gp</b>		
tramadol (prodrug)	<b>2B6 2D6</b>		
trastuzumab-emtansine	<b>3A4</b>		
trazodon	3A4		
treprostinil	2C8		
triamcinolon	3A4		
triazolam	3A4		
trimethoprim	2C19 3A4	2C8	
tucatinib	<b>2C8 3A4 P-gp</b>	<b>3A4</b> P-gp	
ulipristal	3A4		
umeclidinium	P-gp		
upadacitinib	3A4		
valproïnezuur	<b>2C9 2C19</b>		
valsartan	2C9		
vandetanib	<b>3A4</b>	P-gp	
varденаfil	3A4		
velpatasvir	3A4 P-gp	P-gp	
vemurafenib	<b>3A4</b>	2D6	3A4
venetoclax	<b>3A4 P-gp</b>	P-gp	
venlafaxine	2D6 P-gp	2D6	
verapamil	3A4 P-gp	<b>3A4 P-gp</b>	
vilanterol	3A4 P-gp		
vinblastine	<b>3A4 P-gp</b>		
vincristine	<b>3A4 P-gp</b>		
vindesine	<b>3A4</b>		
vinorelbine	<b>3A4 P-gp</b>		
vismodegib	<b>2C9 3A4 P-gp</b>		
voriconazol	<b>2C19 3A4</b>	<b>2B6 2C9 2C19 3A4</b>	
vismodegib	<b>3A4 P-gp</b>		
vortioxetine	2D6		



voxilaprevir	3A4 P-gp	P-gp	
warfarine	<b>1A2 2C9</b>		
yohimbine	2D6 3A4		
zanubritinib	<b>3A4</b>		
zolmitriptan	1A2		
zolpidem	3A4		
zonisamide	2C19 3A4		
zopiclon	2C8 3A4		

## INL. 6.4. Geneesmiddelen bij zwangerschap

- Hieronder vindt u de algemene principes over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.1.5*.
- *Zie ook Folia december 2006 en Folia februari 2019.*
- Pre- en periconceptioneel (tot op het einde van het 1ste trimester) wordt ter preventie van neuraalbuisdefecten foliumzuur toegediend (*zie 14.2.2.6*).
- Sommige vaccins worden door de Hoge Gezondheidsraad expliciet aanbevolen aan zwangere vrouwen : vaccin tegen influenza (*zie 12.1.1.5*), vaccin tegen kinkhoest (*zie 12.1.2.3*), vaccin tegen COVID-19 (*zie 12.1.1.16*) en, indien geen eerdere vaccinatie, tetanus-primovaccinatie (*zie 12.1.2.1*).
- Indien bij een zwangere vrouw een geneesmiddel werkelijk aangewezen is, moeten de voor- en nadelen van behandeling voor moeder en kind worden afgewogen. In een aantal gevallen zijn de voordelen van (chronische) behandelingen groter dan de mogelijke nadelen (bv bij epilepsie of ernstig astma).
- Waar mogelijk zal men een geneesmiddel kiezen dat reeds sinds lange tijd en frequent gebruikt is en waarvoor geen aanwijzingen voor schadelijkheid zijn naar voren gekomen. Tijdens de zwangerschap worden bijvoorbeeld paracetamol bij koorts en pijn, en penicillines bij infecties als de meest veilige keuze beschouwd. In ieder geval dient steeds gezocht te worden naar de laagst mogelijke dosis en gestreefd te worden naar de kortst mogelijke behandelingsduur.
- In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) wordt dikwijls een defensieve houding aangenomen (bv. “niet gebruiken bij gebrek aan voldoende gegevens”) en in de SKP's van de verschillende specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel vindt men soms verschillende standpunten voor eenzelfde probleem (gaande van een absolute contra-indicatie tot gebruik “als de verwachte voordelen opwegen tegen het risico”). Het BCFI gebruikt daarom andere bronnen dan de SKP als primaire bron voor de waarschuwingen in het Repertorium (*zie Inl.2.1.5*).
- **Terminologie.** Met de term “teratogeen” wordt klassiek bedoeld dat er een risico is van structurele aangeboren afwijkingen (ontbreken of verkeerde aanleg van een orgaan), maar meer en meer wordt de term ook gebruikt wanneer er een risico is van functionele stoornissen (verstoring van de rijping of functie van een orgaan). De term “embryotoxisch/foetotoxisch” wijst op een toxisch effect op de embryofoetale ontwikkeling, met inbegrip van dood en aangeboren afwijkingen (structurele en functionele), maar ook op toxiciteit door de farmacologische effecten van het geneesmiddel bij het ongeboren kind en bij de pasgeborene (perinatale effecten).
- **Basisrisico.** Bij elke zwangerschap, dus ook als er geen geneesmiddelen gebruikt worden, is er een risico van 10 tot 15% op een miskraam en een risico van 2 tot 4 % op het krijgen van een baby met aangeboren afwijkingen. De vraag is dan ook of een geneesmiddel dit risico verhoogt.
- **Probleemstelling.** Slechts voor een aantal geneesmiddelen is een nadelig effect op het ongeboren kind onomstotelijk bewezen (*zie verder*). Voor de meeste geneesmiddelen is de situatie niet duidelijk, en kan de veiligheid niet worden gegarandeerd: er bestaat bijvoorbeeld geen of onvoldoende ervaring bij de mens (zeker voor recent geïntroduceerde geneesmiddelen), of er zijn slechts anekdotisch afwijkingen



gerapporteerd, wat geen conclusies toelaat. Vaak is er alleen informatie uit dierstudies: deze kan slechts zeer beperkt geëxtrapoleerd worden naar de mens, maar kan wel inzicht geven in de mechanismen van toxiciteit. In het algemeen geldt dat bij een verhoging van de dosering en/of de duur van de behandeling het risico op aangeboren afwijkingen en functionele stoornissen ook toeneemt. Sommige geneesmiddelen of hun metaboliëten kunnen schadelijk zijn als ze vóór de conceptie zijn gebruikt. Dit kan het geval zijn bij geneesmiddelen met een lange halfwaardetijd (bv. acitretine).

- De kans op het ontstaan van schade door geneesmiddelen is afhankelijk van **het moment in de zwangerschap waarop het geneesmiddel wordt gebruikt**. Men dient er wel op bedacht te zijn dat embryo/foetotoxische geneesmiddelen met lange halfwaardetijd (bv. acitretine, amiodaron) geruime tijd vóór de conceptie moeten worden gestopt.
  - In het **eerste trimester van de zwangerschap** zijn er twee belangrijke periodes.
    - **Periode tussen de conceptie en volledige implantatie** (periode van ongeveer twee weken na de conceptie, dus tot ongeveer 28 dagen na de eerste dag van de laatste menstruatie). Als er in deze periode blootstelling aan een teratogene stof plaatsvindt, geldt waarschijnlijk altijd een alles-of-niets-principe: ofwel volgt er een miskraam, ofwel een zwangerschap waarbij het basisrisico op een kind met aangeboren afwijkingen hetzelfde is als bij een niet-blootgestelde zwangerschap.
    - **Vervolg van het eerste trimester van de zwangerschap (in principe tot en met 12 weken na de eerste dag van de laatste menstruatie)**. Bij toediening in die periode bestaat voor een aantal geneesmiddelen een bewezen risico van structurele afwijkingen, bijvoorbeeld bepaalde anti-epileptica (met het hoogste risico voor valproïnezuur), meerdere antitumorale geneesmiddelen, methotrexaat (ook in de lage dosering gebruikt bij inflammatoire aandoeningen), vitamine K-antagonisten, geslachtshormonen, bepaalde immunosuppressiva (bv. antilymfocytair immunoglobulinen, mycofenolzuur, everolimus en sirolimus), misoprostol, de orale retinoïden (bv. acitretine, isotretinoïne), thalidomide (en naar analogie ook lenalidomide en pomalidomide), hooggedoseerd vitamine A, finasteride en dutasteride, en lithium.
  - Toegediend in de loop van het tweede **trimester (in principe van 13 weken tot en met 26 weken zwangerschap)** en derde **trimester (in principe van 27 weken tot en met 40 weken zwangerschap)**, kunnen sommige geneesmiddelen aanleiding geven tot functionele stoornissen. Het gaat bijvoorbeeld om ACE-inhibitoren, sartanen, vitamine K-antagonisten,  $\beta$ -blokkers, NSAID's, salicylaten, tetracyclines, thyreostatica, amiodaron.
  - Gebruik in **de laatste weken van de zwangerschap** van hypnotica, anxiolytica, opioïden, antidepressiva en antipsychotica kan leiden tot nadelige farmacologische effecten bij de pasgeborene, onder andere onthoudingsverschijnselen.
  - Bij toediening **kort vóór de bevalling** kunnen geneesmiddelen invloed hebben op de weeën (bv. weeënremmend effect door  $\beta$ 2-mimetica) en het bloedverlies (bv. toename door SSRI's, SNRI's, vortioxetine; ook door acetylsalicylzuur en NSAID's, maar acetylsalicylzuur in hoge dosis en NSAID's zijn gecontra-indiceerd in het derde trimester van de zwangerschap).
  - Geneesmiddelen die worden toegediend aan de moeder **tijdens de bevalling** kunnen acute problemen stellen bij de pasgeborene. Het gaat bijvoorbeeld om opioïden en lokale en systemische anesthetica.
- Er is ook toenemende aandacht voor de mogelijkheid van *behavioural teratology*, d.w.z. langetermijneffecten op de hersenen en het gedrag, bij gebruik van medicatie tijdens de zwangerschap. Tot nu toe is dit vooral beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne), waarbij met valproïnezuur het grootste risico lijkt te bestaan [zie *Folia maart 2015*].

## INL. 6.5. Geneesmiddelen bij borstvoeding

- Hierna volgen de algemene principes over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de periode van borstvoeding. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.1.5*.
- Zie *Folia december 2006*.



- Een aantal geneesmiddelen met **intrinsieke orgaantoxiciteit** die in hoge concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding: bv. antitumorale middelen, lithium.
- Daarnaast moet men ook voorzichtig zijn met geneesmiddelen die een **sederend effect** hebben: bv. opioïden, benzodiazepines en Z-producten, en sederende antihistaminica.
- De meeste geneesmiddelen kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt mits **observatie** van het kind; het is belangrijk, waar mogelijk, de borstvoeding voort te zetten.
- **Het tijdstip van geneesmiddelname heeft belang, vooral bij eenmalig of occasioneel gebruik.** Voor kortwerkende geneesmiddelen (korte halfwaardetijd of geen vertraagde vrijstelling) wordt geadviseerd om het geneesmiddel te geven onmiddellijk na een borstvoeding: aangezien de geneesmiddelenconcentratie in de moedermelk meestal de concentratie in het plasma volgt, wordt hierdoor bij de volgende borstvoeding de piekconcentratie vermeden.
- Een aantal geneesmiddelen **stimuleren de lactatie** (dopamine-antagonisten zoals domperidon, metoclopramide, antipsychotica). Domperidon wordt soms gebruikt om de lactatie te bevorderen, maar of dit klinisch relevante voordelen biedt, is controversieel [zie *Folia november 2017*].
- Andere geneesmiddelen, bv. de dopamine-agonist cabergoline, **inhiberen de lactatie**, maar hun plaats is beperkt (zie 6.8.).

## INL. 7. Geneesmiddelenintoxicaties en medische urgenties

### INL. 7.1. Geneesmiddelenintoxicaties

Zie 20.1. (voor de antidota) en *Folia januari 2011*.

Men kan steeds informatie vragen bij het Antigifcentrum (**tel. 070 245 245**). Het Antigifcentrum heeft ook een aantal antidota in voorraad (meer informatie via [www.antigifcentrum.be](http://www.antigifcentrum.be)).

Planmatige aanpak en behandeling zijn belangrijk.

- In de eerste plaats dient men de *vitale functies* te beoordelen en zo nodig de klassieke maatregelen voor ondersteuning te nemen. Gedaald bewustzijn door hypoglykemie, koolstofmonoxide of opiaten dient onmiddellijk opgespoord en adequaat behandeld te worden. Dit geldt eveneens voor convulsies uitgelokt door intoxicaties.

- Vervolgens moet de *ernst* van de intoxicatie worden ingeschat: over welke geneesmiddelen gaat het?, in welke hoeveelheid en wanneer werden ze ingenomen?, is er co-ingestie van andere middelen zoals drugs of alcohol? De anamnese kan echter onbetrouwbare gegevens opleveren, zeker bij intentionele auto-intoxicatie, met onderschatting van de ernst van de toestand. Ook gegevens uit klinisch onderzoek zijn belangrijk. Men dient echter voor ogen te houden dat de afwezigheid van symptomen misleidend geruststellend kan zijn (bv. bij paracetamolintoxicatie). In geval van intentionele intoxicatie mogen dringende psychiatrische evaluatie en hulpverlening niet vergeten worden.

- *Specifieke antidota* zijn beschikbaar voor een beperkt aantal intoxicaties. Specifieke antidota worden toegediend in hospitaalmilieu, zelden in de eerste lijn. Een ziekenhuis dat patiënten met een acute intoxicatie opvangt, dient uiteraard een reeks antidota in voorraad te hebben. Het Antigifcentrum kan de ziekenhuisapotheker helpen om een lijst op te stellen van de meest geschikte antidota voor de behandeling van acute intoxicaties. In 20.1. worden de als geneesmiddel vergunde antidota vermeld.

- Bepaalde technieken laten toe de gastro-intestinale resorptie van geneesmiddelen te beperken of de eliminatie ervan te versnellen. Bij gebrek aan gerandomiseerde, gecontroleerde studies werden op basis van consensus van experts de volgende richtlijnen opgesteld.

- *Actieve kool*, als adsorberend middel, is zinvol bij orale inname van een potentieel gevaarlijke hoeveelheid toxisch product indien het binnen het uur na de intoxicatie wordt toegediend; een mogelijk nut bij latere toediening is niet uitgesloten. Bij intoxicatie met een geneesmiddel in de vorm van tabletten met verlengde afgifte, kan actieve kool nog meerdere uren na de inname nuttig zijn. Er dient rekening te worden gehouden met een risico van aspiratiepneumonie door de actieve kool bij patiënten met verminderd bewustzijn of patiënten die braken.



- *Maagspoeling* mag niet routinematig worden toegepast. Factoren zoals de ernst van de intoxicatie, de kans dat een maagspoeling een klinisch belangrijke hoeveelheid van het geneesmiddel zal verwijderen (o.a. afhankelijk van de tijd sinds de inname) en het risico van de procedure (o.a. aspiratie, trauma van de slokdarm), moeten in rekening worden gebracht.
- *Uitlokken van braken met ipecasiroop* heeft geen plaats meer.
- *Darmlavage* met polyethyleenglycol wordt soms toegepast bij sommige intoxicaties met middelen met verlengde afgifte.
- Voor het gebruik van *laxativa* bij intoxicaties zijn er geen argumenten.
- *Geforceerde diurese* door gebruik van lisdiuretica (zie 1.4.1.2.) is zelden aangewezen.
- *Hemodialyse en andere epuratietechnieken* kunnen in een beperkt aantal intoxicaties nuttig zijn.
- *Intraveneuze toediening van een lipidenemulsie* kan nuttig zijn bij ernstige intoxicaties door lokale anesthetica; de plaats bij andere intoxicaties is niet duidelijk.
- Bij sommige intoxicaties kan ook hypertone glucose met insuline gebruikt worden.

## INL. 7.2. Geneesmiddelen in de urgentietrouse van de huisarts

Het is niet gemakkelijk uit te maken wat de verantwoorde samenstelling van een urgentietrouse is. De keuze berust dan ook voor een groot deel op persoonlijke ervaring. Daarbij zullen de eisen voor een arts met een praktijk dicht bij een ziekenhuis met een gespecialiseerde spoedgevallendienst en een mobiele urgentiegroep (MUG), anders zijn dan voor een arts op grote afstand van een dergelijk ziekenhuis. Ook moet worden gewezen op de eisen in verband met de bewaring van bepaalde geneesmiddelen en op de noodzaak de vervaldata te respecteren.

De apotheker mag geneesmiddelen voor menselijk gebruik afleveren voor de urgentietrouse van een voorschrijver indien ze zijn voorgeschreven op een origineel, gedateerd en ondertekend papieren document, dat de naam en het adres van de voorschrijver evenals de vermelding “urgentietrouse” draagt (KB 21 januari 2009).

In *Tabel If* wordt een voorstel van samenstelling van een urgentietrouse voor de huisarts gegeven. De lijst vermeldt telkens één product uit de soms talrijke mogelijkheden; dit sluit uiteraard andere keuzes niet uit. Vanzelfsprekend is het nuttig naalden en spuiten, een perifere katheter en een voorzetskamer ter beschikking te hebben; in sommige gevallen kunnen ook een infuusnaald en een infuusvloeistof, en eventueel vloeibare zuurstof met mondmasker, nuttig zijn.

De werkgroep “ontwikkeling richtlijnen eerste lijn” heeft aanbevelingen gepubliceerd in verband met het gebruik van de urgentietrouse: “Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (deel 1)” (Cloetens H et al., 13/11/2020; via [ebp-guidelines.be](http://ebp-guidelines.be) of *Domus Medica*) en “Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (deel 2)” (Cloetens H et al., 21/09/2022; via [ebp-guidelines.be](http://ebp-guidelines.be)).

**Tabel If. Geneesmiddelen in de urgentietrouse**

<i>Analgetica</i>	- paracetamol (oraal) - morfine amp. 10 mg/1 ml (s.c. - i.m. - i.v)
<i>Antiaggregans</i>	acetylsalicylzuur 160 - 325 mg tabletten, bij voorkeur in oplosbare vorm
<i>Vasodilator</i>	isosorbidedinitraat tabl. (sublinguaal) 5 mg
<i>Agitatie (zonder tekenen of vermoeden van psychose)</i>	orazepam tabl. 1 mg en 2,5 mg Expidet® midazolam amp. i.m. 15 mg/3 ml (of 5 mg/5ml)
<i>Anti-emeticum</i>	metoclopramide amp. 10 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Anti-epileptica</i>	midazolam amp. i.m. 15 mg/3ml kinderen: - kinderen < 25 kg: midazolam amp. i.m. 5 mg/5ml (de midazolam ampullen kunnen ook, off-label, buccaal toegediend worden);





	- kinderen tot 18 jaar: ook midazolam buccale oplossing in voorgevulde spuit of eventueel diazepam amp. 10 mg/2ml via rectiole
<i>Anticholinergicum</i>	bv. biperideen 5 mg/1 ml amp. (niet beschikbaar in België, import te overwegen)
<i>Antihistaminicum parenteraal</i>	bv. clemastine 2 mg/2 ml amp. (niet beschikbaar in België, import te overwegen)
<i>Antipsychoticum</i>	haloperidol amp. 5 mg/1 ml (i.m.) risperidon tabl. (deelb.) 1 mg of 2 mg
<i>Anxiolyticum</i>	middellangwerkend benzodiazepine (oraal), bv. lorazepam tabl. 1 mg en 2,5 mg Expidet®
<i>Bronchodilatoren</i>	- salbutamol dosisaerosol - ipratropium dosisaerosol
<i>Corticosteroiden</i>	- methylprednisolon amp. 40 mg/ml en 125 mg/2 ml (i.m. - i.v.) (bij voorkeur zonder bewaarmiddel) en tabl. 32 mg (oraal) - betamethason druppels 0,5 mg/ml (oraal)
<i>Diureticum</i>	furosemide amp. 20 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Hyperglykemiërende middelen</i>	- glucagon amp. 1 mg/1 ml Hypokit (i.m. - i.v. - s.c.) of nasaal poeder unidose (3 mg) - glucose amp. 3 of 5 g/10 ml (i.v.) of 10% infuus
<i>NSAID</i>	diclofenac amp. 75 mg/3 ml (i.m.)
<i>Opioidantagonist</i>	naloxon amp. 0,4 mg/1ml (i.m.-i.v.)
<i>Oxytocicum</i>	oxytocine amp. 10 E/1 ml (i.m. of traag i.v.)
<i>Sympathicomimeticum</i>	Adrenaline (syn. epinefrine) amp. 1 mg/1 ml (1/1.000) (i.m.) of in voorgevulde spuit, of een auto-injector voor volwassenen en een auto-injector voor kinderen

### INL. 7.3. Behandeling van anafylactische reacties

- Anafylactische reacties zijn altijd potentieel levensbedreigend. Wanneer een anafylactische reactie optreedt, moet dit beschouwd worden als een urgentie, en moet in de ambulante zorg de Noodcentrale 112 worden gebeld.
- **Geneesmiddelen die anafylactische reacties kunnen uitlokken**, zijn o.a. ACE-inhibitoren en sartanen, penicillines, cefalosporines, acetylsalicylzuur, NSAID's, chemotherapeutica, contraststoffen, lokale anesthetica, vaccins (zie 12.1. > Bijzondere voorzorgen). Kruisreacties zijn mogelijk, bijvoorbeeld tussen penicillines onderling, tussen NSAID's onderling en tussen penicillines en bepaalde cefalosporines.
- Bèta-blokkers kunnen het verloop van een anafylactische reactie verergeren en het antwoord op adrenaline verminderen.
- **Aanpak van anafylaxie** [bron: "Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn" (deel 1, 2020, WOREL, Ebpracticenet)]:
  - **Bij hemodynamische problemen of ademhalingsproblemen is een spoedeisende aanpak noodzakelijk.**
  - **Adrenaline (syn. epinefrine) is de hoeksteen van de behandeling en moet onmiddellijk worden toegediend bij vermoeden van anafylaxie.**



- **Farmaceutische vormen (zie 1.9.1.):**
  - Adrenaline is beschikbaar in ampullen van 1 ml met 0,4 mg of 1 mg adrenaline.
  - Adrenaline is ook beschikbaar in auto-injectoren (voorgevulde pen) voor intramusculaire toediening met 0,15 mg adrenaline/dosis (voor gebruik bij kinderen < 20 kg) of met 0,3 mg adrenaline/dosis (voor gebruik bij kinderen > 20 kg en volwassenen), die bijvoorbeeld nuttig kunnen zijn voor personen met bekende overgevoeligheid voor bijen-, hommelmel- of wespensteken, voor pindanoten, of voor vis en schaaldieren (zie 1.9.1). De patiënten en hun omgeving moeten wel instructies krijgen over hoeveel en hoe toe te passen [zie *Folia februari 2013*]. Ook artsen en andere gezondheidszorgbeoefenaars die zelden geconfronteerd worden met anafylaxie kunnen auto-injectoren gebruiken. **Nota bene:** de auto-injectoren zijn slechts beperkt houdbaar (gedurende 19 maanden tot 2 jaar, afhankelijk van de specialiteit).
- **Ongewenste effecten:** ongewenste effecten zoals myocardischemie, hartritmestoornissen en hypertensieve crisis zijn mogelijk, maar deze zijn bij intramusculaire toediening van de correcte dosis zeldzaam.
- **Toedieningsweg:**
  - De intramusculaire toediening in de laterale zijde van de dij heeft de voorkeur boven de subcutane, gezien de betere resorptie in geval van hypotensie.
  - Intraveneuze toediening wordt slechts toegepast door een gespecialiseerd team; hierbij moet de oplossing adrenaline eerst verdund worden (tot 1/10.000) en de injectie moet traag gebeuren, onder cardiale monitoring.
- Dosis adrenaline: zie *Tabel Ig*.

#### **Tabel Ig. Dosis adrenaline**

- *Zuurstof* wordt met hoog debiet via een mondmasker toegediend indien beschikbaar.
- *Kortwerkende  $\beta$ -mimetica via inhalatie* zijn aangewezen ter verlichting van de ademhalingsklachten door bronchconstrictie wanneer adrenaline hierop onvoldoende werkzaam is.
- *Corticosteroiden* worden niet meer beschouwd als een essentieel onderdeel van de acute aanpak van anafylaxie. Een gunstig effect op de mortaliteit is onvoldoende bewezen en de evidentie dat corticosteroiden de duur van de anafylactische reactie verkorten en laattijdige verslechtering tegengaan is zwak. De richtlijn "Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn" (2020, WOREL, *Ebpracticenet*) besluit dat de toediening van een corticosteroid kan "overwogen" worden, maar ziet toediening door de huisarts als niet prioritair. Wanneer toch beslist wordt om een corticosteroid toe te dienen, wordt methylprednisolon in een dosis van 2 mg/kg tot maximum 125 mg intramusculair (bij voorkeur zonder bewaarmiddel), of 32 mg per os aanbevolen.
- *Een H1-antihistaminicum oraal of parenteraal* wordt meestal ook gebruikt wanneer urticaria, oedeem en/of jeuk aanwezig zijn. Deze behandeling heeft echter weinig effect op de hypotensie en het bronchospasme, en heeft bijgevolg geen plaats in de urgente aanpak van anafylactische reacties.
- Een allergische reactie met enkel huidsymptomen voldoet niet aan de definitie van anafylaxie. Wanneer er louter huidsymptomen zijn, is toediening van adrenaline niet noodzakelijk en volstaat vaak een H-antihistaminicum oraal of intramusculair, eventueel in associatie met orale of intramusculaire toediening van een corticosteroid.



# 1. Cardiovasculair stelsel

- 1.1. Hypertensie
- 1.2. Angina pectoris
- 1.3. Hartfalen
- 1.4. Diuretica
- 1.5. Bèta-blokkers
- 1.6. Calciumantagonisten
- 1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem
- 1.8. Antiarritmica
- 1.9. Hypotensie
- 1.10. Arteriële vaatstoornissen
- 1.11. Veno- en capillarotropica
- 1.12. Hypolipemiërende middelen
- 1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie
- 1.14. Alprostadil
- 1.15. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus
- 1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie

## 1.1. Hypertensie

De medicamenteuze behandeling van hypertensie is vooral gebaseerd op de middelen met bewezen gunstig effect op het cardiovasculaire risico:

- diuretica (*zie 1.4.*)
- $\beta$ -blokkers (*zie 1.5.*)
- calciumantagonisten (*zie 1.6.*)
- ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren, *zie 1.7.1.*)
- sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten, *zie 1.7.2.*)
- combinatiepreparaten van deze middelen (*zie 1.1.4.*).

Er is een beperkte plaats voor:

- $\alpha$ -blokkers (*zie 1.1.1.*)
- centraal werkende antihypertensiva (*zie 1.1.2.*)
- vasodilatoren (*zie 1.1.3.*).

**Aangezien diuretica,  $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen meerdere belangrijke indicaties hebben, worden ze in afzonderlijke hoofdstukken besproken.**

### Plaatsbepaling

- *Zie Folia maart 2014 en Folia maart 2019.*
- Hypertensieve crisis
  - Hypertensie is zelden een urgentie. Ook bij zeer hoge bloeddrukwaarden is onmiddellijke medicamenteuze tussenkomst slechts nodig bij snel progressieve beschadiging ter hoogte van hersenen, hart of nieren of in geval van (pre-)eclampsie. Te bruske bloeddrukdaling dient vermeden te worden, zeker bij cerebrovasculaire accidenten en bij ouderen. Bij een hypertensieve crisis met orgaanschade of neurologische symptomen dient men antihypertensiva toe in hospitaalmilieu, meestal parenteraal. In geval van hypertensieve crisis zonder orgaanschade wordt een orale behandeling ingesteld of opgedreven. Een onderbouwd voorkeurspreparaat is er niet, en men zal de keuze van het geneesmiddel maken in functie van eventuele comorbiditeit.
- Hypertensie als risicofactor



- Hypertensie is één van de belangrijkste risicofactoren voor cardiovasculaire, cerebrovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit. De meeste richtlijnen definiëren hypertensie als een bloeddruk  $\geq$  140/90 mmHg; de ACC/AHA-richtlijnen uit de VS, die 130/80 mmHg voorstellen, zijn een uitzondering [zie *Folia maart 2018*]. De aanpak van hypertensie is gebaseerd op het totale cardiovasculaire risico van de patiënt, bepaald op basis van de Europese SCORE2-criteria of de Amerikaanse Framingham-criteria. Een antihypertensieve behandeling wordt steeds gecombineerd met interventies tegen de andere risicofactoren zoals roken, hyperlipidemie, diabetes, obesitas en sedentarisme. De aan- of afwezigheid van orgaanaantasting bepaalt mee het verder beleid.
- Bij lichte tot matige verhoging van de bloeddruk zijn herhaalde bloeddrukmetingen op verschillende tijdstippen nodig vooraleer een medicamenteuze behandeling wordt ingesteld. De diagnose wordt bevestigd met zelfmeting thuis of ambulante 24 uren-bloeddrukmeting.
- Secundaire hypertensie is zeldzaam; vooral bij jonge personen, bij plots ontstane hypertensie of bij resistentie t.o.v. de medicamenteuze behandeling niettegenstaande goede therapietrouw kan deze diagnose in overweging genomen worden.
- Aanpassingen van de levensstijl die de bloeddruk en het cardiovasculaire risico verminderen (gewichtsreductie, rookstop, matigen alcoholgebruik, mediterraan dieet, verminderen zoutinname, fysieke activiteit, stressreductie) worden steeds voorgesteld (als enige maatregel of vaak samen met medicamenteuze behandeling).
- Medicamenteuze behandeling
  - De beslissing een medicamenteuze behandeling in te stellen zal afhangen van de bloeddrukwaarden, maar ook van het cardiovasculaire risico van de patiënt en van de aanwezigheid van orgaanschade (bv. linkerventrikelhypertrofie, nefropathie met microalbuminurie). Bij patiënten met een lichte arteriële hypertensie en een laag cardiovasculair risico wordt aangeraden eerst levensstijlaanpassingen te adviseren. Pas wanneer de bloeddruk na enkele maanden boven de drempelwaarden (140/90 mmHg) blijft, moet medicamenteuze behandeling overwogen worden. Bij patiënten met zeer hoge bloeddrukwaarden ( $\geq$ 180/110 mmHg) of bloeddrukwaarden die aanhoudend  $\geq$  160/100 mmHg blijven, zal men onmiddellijk een medicamenteuze behandeling instellen, samen met aanpassing van de levensstijl. Hetzelfde geldt bij waarden  $\geq$  140/90 mmHg in aanwezigheid van orgaanschade of bij een sterk verhoogd cardiovasculair risico.
  - In gerandomiseerde studies werd bewezen dat diuretica,  $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen de morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten met hypertensie verlagen. Uit meta-analyses blijkt dat voor eenzelfde bloeddrukdaling, de antihypertensiva van deze klassen een gelijkaardige reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit geven.  $\beta$ -blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan andere antihypertensiva (zie 1.5.).
  - De meeste richtlijnen verkiezen een combinatie van laaggedoseerde antihypertensiva boven optitratie tot de maximale dosis van één middel, dit wegens een lager risico van ongewenste effecten en de mogelijke additieve werking van middelen met verschillend werkingsmechanisme. Sommige richtlijnen raden aan direct te starten met een combinatie maar dit is onvoldoende op studiegegevens gebaseerd [zie *Folia maart 2019*].
  - Sommige patiëntenkarakteristieken en/of comorbiditeiten kunnen de keuze van het antihypertensivum bepalen.
    - Een laaggedoseerd thiazidediureticum is bij de meeste patiënten met ongecompliceerde hypertensie een goed onderbouwde keuze gezien de vele studies hiermee, de goede tolerantie en de lage kostprijs [zie *Folia april 2020*]. Dit geldt onder meer bij systolische hypertensie bij oudere patiënten. Het antihypertensieve effect van diuretica blijft bestaan, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.
    - Een  $\beta$ -blokker is onderbouwd bij patiënten met stabiele angina pectoris, na een myocardinfarct, bij voorkamerfibrillatie of (samen met andere middelen) bij hartfalen.
    - Een calciumantagonist is onderbouwd bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt en kan



- gekozen worden bij bestaan van stabiele angina pectoris.
- Een ACE-inhibitor kan gekozen worden bij linkerventrikeldisfunctie, o.a. na een hartinfarct, en bij (diabetische en niet-diabetische) micro- of macroalbuminurie.
  - Een sartan kan gekozen worden (maar is minder goed onderbouwd dan de ACE-inhibitoren) bij linkerventrikeldisfunctie en bij (diabetische en niet-diabetische) micro- of macroalbuminurie. Sartanen worden ook gebruikt wanneer patiënten een hardnekkige hoest ontwikkelen met een ACE-inhibitor.
  - Bij patiënten van Afrikaanse afkomst met hypertensie blijken calciumantagonisten en diuretica werkzamer dan  $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren of sartanen.
  - Bij heel wat patiënten, in het bijzonder bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie en/of een hoog cardiovasculair risico bij wie striktere bloeddrukcontrole nodig is, zullen uiteindelijk meerdere antihypertensiva moeten worden gebruikt om te komen tot een aanvaardbare bloeddrukdaling. De meeste antihypertensiva kunnen gecombineerd worden maar het is af te raden een ACE-inhibitor met een sartan te combineren, aangezien ze inwerken op hetzelfde systeem.
  - Ook boven de leeftijd van 65 jaar is antihypertensieve behandeling nuttig, ook bij geïsoleerde systolische hypertensie. Boven de 80 jaar bestaat er minder bewijs, maar algemeen wordt aangeraden om de antihypertensieve medicatie voort te zetten indien ze goed verdragen wordt. Bij gezonde 80-plussers met hypertensie kan opstarten van een behandeling ook nog zinvol zijn. Een te snelle of uitgesproken bloeddrukdaling, met hypoperfusie van de vitale organen, moet echter vermeden worden.
  - Streefwaarden: de ESC-richtlijn uit 2018 vermeldt een bloeddruk lager dan 140/90 mmHg als eerste doel van de behandeling. Indien de behandeling goed verdragen wordt, zou moeten gestreefd worden naar een systolische bloeddruk van 130-139 mmHg. Dit zou ook gelden bij ouderen (65+ en zelfs 80+); bij kwetsbare ouderen dienen de bloeddrukstreefwaarden individueel te worden bepaald, in functie van de tolerantie van de patiënt. Bij patiënten onder de 65 jaar wordt, indien dit verdragen wordt, zelfs voorgesteld te streven naar een systolische bloeddruk lager dan 130 mmHg (maar niet lager dan 120 mmHg). Voor de diastolische bloeddruk wordt voor alle patiënten een streefwaarde van 70-79 mmHg vooropgesteld [zie *Folia maart 2019*].
  - Een behandeling van hypertensie wordt in principe levenslang aangehouden. In de laatste levensfase of bij kwetsbare ouderen kan afbouwen of stopzetten van een antihypertensieve behandeling wel overwogen worden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie Folia februari 2012.*
  - Hypertensie tijdens de zwangerschap kan ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind. Er is weinig evidentie voor grens- en streefwaarden voor medicamenteuze behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap. Bij ernstige hypertensie (bloeddrukwaarden  $\geq 160/110$  mmHg) en bij hypertensie in aanwezigheid van klachten, orgaanschade of hoog risico (antecedenten van eclampsie, bestaand nierlijden) wordt medicamenteuze behandeling aangeraden in alle richtlijnen. Bij zwangere vrouwen met hypertensie zonder orgaanschade of risicofactoren ligt de grens voor behandeling in de Europese richtlijnen op 150/95 mmHg, al verschuift de behandelgrens in sommige andere richtlijnen naar 140/90 mmHg, zeker in geval van persistent verhoogde bloeddrukwaarden. Voor nog striktere grenswaarden ( $< 140/90$  mmHg) is er enkel onderbouwing uit studiegegevens bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie.
  - Antihypertensiva tijdens de zwangerschap:
    - De beschikbare studies laten niet toe om een antihypertensivum als eerste keuze naar voren te schuiven. **ACE-inhibitoren en sartanen zijn gecontra-indiceerd tijdens de gehele duur van de zwangerschap.**
    - Een  $\beta$ -blokker (meeste gegevens over labetalol) wordt in de meeste bronnen voorgesteld als



eerste keuze. Voor atenolol werd een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging van de foetus na langdurig gebruik door de moeder. Voor andere  $\beta$ -blokkers is dit minder duidelijk. **Gebruik van een  $\beta$ -blokker kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.**

- Een calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine met verlengde afgifte en over nicardipine) wordt voorgesteld als alternatief (bv. bij contra-indicatie voor een  $\beta$ -blokker).
- Methyldopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap omdat tot nu toe geen bewijs van teratogeniteit werd vastgesteld. Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met de zeldzame maar potentieel ernstige ongewenste effecten (zie 1.1.2.).
- Hydralazine werd vroeger gebruikt bij ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap, maar het gebruik ervan is verlaten.
- Diuretica worden in de meeste bronnen afgeraden tijdens de zwangerschap wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging). Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds vóór de zwangerschap behandeld werden met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
- Voor de andere antihypertensiva (alfa-blokkers, clonidine en moxonidine, urapidil) bestaan onvoldoende gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap.
- Pasgeborenen waarvan de moeder behandeld wordt met antihypertensiva moeten extra opgevolgd worden, zeker tijdens de eerste dagen na de geboorte en bij borstvoeding.
- Borstvoeding
  - Worden als veilig beschouwd:
    - de  $\beta$ -blokkers labetalol, metoprolol en propranolol
    - de calciumantagonisten nifedipine en nicardipine
    - de ACE-inhibitoren captopril, enalapril en quinapril
    - methyldopa
  - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

## Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt:

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

## Bijzondere voorzorgen

- De keuze voor een antihypertensivum met lange werkingsduur maakt eenmaaldaagse toediening mogelijk. Bij eenmaaldaagse toediening van antihypertensiva moet men nagaan of over 24 uur voldoende bloeddrukdaling wordt bekomen: daarvoor wordt de bloeddruk juist vóór de volgende geneesmiddeleninname gemeten. Bij twijfel kan ambulante 24 uurs-bloeddrukmeting nuttig zijn.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.
- Opletten voor orthostatische bloeddrukdaling, vooral bij volumedepletie en bij starten (eerste dosis), zeker voor  $\alpha$ -blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en vasodilatoren. Zeker bij ouderen de dosis langzaam verhogen.



### 1.1.1. Alfa-blokkers

#### Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- De plaats van de  $\alpha$ -blokkers bij de behandeling van hypertensie is beperkt (wegens vaststelling van toegenomen mortaliteit ten gevolge van hartfalen in vergelijking met de huidige eerstekeuze-antihypertensiva). Ze worden in de huidige richtlijnen slechts voorgesteld, toegevoegd aan andere antihypertensiva, bij therapieresistente hypertensie.
- Er zijn in België geen  $\alpha$ -blokkers meer beschikbaar met enkel hypertensie als indicatie. De  $\alpha$ -blokkers worden vooral bij benigne prostaathypertrofie gebruikt (*zie 7.2.1*). Van de in 7.2.1 besproken  $\alpha$ -blokkers, is enkel terazosine ook geregistreerd voor de behandeling van hypertensie.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*).

#### Contra-indicaties

- Antecedenten van orthostatische hypotensie of van syncope.

#### Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Water- en zoutretentie en oedeem, moeheid en sedatie, hoofdpijn, duizeligheid.
- Erectie- en ejaculatiestoornissen
- Floppy Iris Syndrome tijdens operatieve behandeling van cataract.
- Allergische reacties (jeuk, rash, zelden angio-oedeem).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in 1.1.

#### Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.1.*

### 1.1.2. Centraal werkende antihypertensiva

#### Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- De plaats van centraal werkende antihypertensiva in de aanpak van hypertensie is beperkt wegens een gebrek aan gegevens over hun invloed op morbiditeit en mortaliteit.
- Methyldopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap. Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met potentieel ernstige ongewenste effecten. Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in 1.1.





- Clonidine wordt ook in de algemene anesthesie gebruikt (indicatie niet vermeld in de SKP, zie 18.1.5).
- Het niet meer als antihypertensivum gebruikte guanfacine wordt gebruikt als behandeling voor ADHD bij kinderen, wanneer psychostimulantia onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden (zie 10.4). Ook clonidine wordt, op basis van beperkte evidentie, *off-label* in deze indicatie gebruikt.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie die onvoldoende reageert op andere middelen.

## Contra-indicaties

- Clonidine: hartgeleidingsstoornissen met bradycardie.
- Methyl dopa: depressie; acuut leverlijden (SKP).
- Moxonidine: hartgeleidingsstoornissen met bradycardie, ernstig hartfalen.

## Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Clonidine: sedatie, monddroogte, nausea, obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn, depressie, slaapstoornissen, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie, *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling, voorbijgaande bloeddrukverhoging bij snelle intraveneuze toediening.
- Methyl dopa: sedatie, asthenie, hoofdpijn, depressie, leverstoornissen, bradycardie, orthostatische hypotensie, water- en zoutretentie, oedeem, hemolytische anemie met positieve Coombs-test.
- Moxonidine: sedatie, asthenie, monddroogte, duizeligheid, *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling, verhoogde mortaliteit bij patiënten met hartfalen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.
- Methyl dopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap omdat tot nu toe geen bewijs van teratogeniteit werd vastgesteld. Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met potentieel ernstige ongewenste effecten.
- Clonidine en moxonidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Met clonidine is er bij gebruik aan het eind van de zwangerschap een mogelijk risico op rebound hypertensie bij de neonat beschreven.
- Het gebruik van clonidine wordt afgeraden tijdens de borstvoeding wegens potentiële toxiciteit bij de zuigeling.

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verminderd effect van centraal werkende antihypertensiva door de meeste tricyclische antidepressiva en aanverwanten.
- Clonidine (en mogelijk ook moxonidine): verhoogd risico van *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling bij patiënten die ook een  $\beta$ -blokker gebruiken.
- Clonidine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).



## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.1.*

### 1.1.3. Vasodilatoren

Urapidil heeft naast vasodilaterende ook alfa-blokkerende eigenschappen.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- Aangezien langetermijnstudies met harde eindpunten ontbreken, is de plaats van vasodilatoren bij de behandeling van hypertensie beperkt.
- Hydralazine en dihydralazine zijn niet als specialiteit beschikbaar in België, maar worden soms toegediend (uit het buitenland ingevoerd (*zie Inl.2.2.15.*) of magistraal bereid) ter behandeling van hypertensieve crises, en bij hypertensie die onvoldoende onder controle is met de andere antihypertensiva.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Urapidil:
  - Hypertensieve crises.
  - Perioperatieve hypertensie.

#### Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Water- en zoutretentie en oedeem.
- Hydralazine: ook lupus-like syndroom (na langdurige behandeling met hoge dosissen).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “*Zwangerschap en borstvoeding*” in 1.1.
- Hydralazine werd vroeger gebruikt bij ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap, maar het gebruik ervan is verlaten. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). De gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
- Urapidil: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.1..*



### 1.1.4. Combinatiepreparaten

#### Plaatsbepaling

- Dergelijke vaste associaties laten geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen toe, maar zij bevorderen vermoedelijk de therapietrouw. Bij intolerantie is vaak onduidelijk welke component de oorzaak is. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.
- Sommige combinatiepreparaten zijn duurder dan de twee of drie componenten apart.
- Sommige richtlijnen raden combinatiepreparaten aan als starttherapie, maar dit is onvoldoende op studiegegevens gebaseerd (zie *Folia maart 2019*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie, indien gelijktijdig gebruik van twee of meer antihypertensiva nodig is (zie 1.1.).
- Voor sommige combinaties ook: stabiel coronairlijden (stabele angina pectoris, postinfarct; zie 1.2.) en chronisch hartfalen (zie 1.3.).

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Deze van de individuele bestanddelen (zie 1.4., 1.5., 1.6. en 1.7.).
- Voor vele combinatiepreparaten worden in de SKP's ernstige nierinsufficiëntie en (ernstige) leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" in 1.1.
- **ACE-inhibitoren en sartanen zijn gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap** (zie *Folia februari 2012, 1.7.1. en 1.7.2.*).

#### Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

#### Posologie

- Sommige associaties bevatten lagere doses van de actieve bestanddelen dan wanneer de bestanddelen in monotherapie worden gebruikt, dit om het optreden van ongewenste effecten te verminderen; andere associaties bevatten de klassieke doses, voor gebruik bij ernstige hypertensie. Er wordt hieronder geen dosering voorgesteld; voor al deze producten geldt dat de dagdosis doorgaans in één inname wordt toegediend.

## 1.2. Angina pectoris

Bij de medicamenteuze behandeling van stabiele angina pectoris zijn middelen die ook de cardiale morbiditeit of mortaliteit doen dalen te verkiezen:

- $\beta$ -blokkers (zie 1.5.)
- calciumantagonisten (zie 1.6.).

Er is een beperktere plaats voor middelen waarmee geen winst op lange termijn is bewezen:

- nitraten



- molsidomine
- ivabradine
- ranolazine.

**Aangezien  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten meerdere belangrijke indicaties hebben, worden ze in afzonderlijke hoofdstukken besproken.**

## **Plaatsbepaling**

- Instabiele angor
  - Instabiele angor is een urgentie die ziekenhuisopname vereist. Onmiddellijke toediening van anti-ischemische medicatie (i.v. nitraten en  $\beta$ -blokkers), antiaggregantia (acetylsalicylzuur en een P2Y-receptorantagonist) en anticoagulantia (heparines, fondaparinux of bivaluridine) is vereist. Soms is ook een snelle revascularisatie (PTCA of CABG) noodzakelijk. Als de antiaggregerende behandeling reeds thuis gestart wordt, is het belangrijk een snel oplosbare vorm van acetylsalicylzuur te gebruiken (160 à 325 mg); indien enkel maagsapresistente tabletten beschikbaar zijn, moeten deze stukgebeten worden (*zie 2.1.1.1.*).
- Acute aanval van angina pectoris of preventie van een aanval vóór inspanning of stress
  - Sublinguale toediening van een nitraat (*zie 1.2.1.1.*).
- Onderhoudsbehandeling van stabiele angor
  - $\beta$ -blokkers (*zie 1.5.*) en calciumantagonisten (*zie 1.6.*) zijn het best onderbouwd en geven naast symptomatische verbetering ook langetermijnwinst op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit.
  - Ook nitraten, molsidomine, ivabradine en ranolazine worden gebruikt; voor deze middelen is er enkel bewijs van symptomatische winst.
    - Molsidomine is zeer weinig onderbouwd; het heeft een aantal eigenschappen van de nitraten. Er is geen bewijs van winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit.
    - Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme. Er is geen winst op morbiditeit en mortaliteit vastgesteld op lange termijn [*zie Folia januari 2013 en Folia januari 2015*].
    - Ranolazine, toegevoegd aan een standaard anti-angineuze behandeling, heeft slechts een beperkt effect op de frequentie van de angoraanvallen. Het geeft geen voordeel op vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit of levenskwaliteit. De risico-batenbalans is ongunstig [*zie Folia april 2021*].
- Bij silentieuze myocardischeemie worden  $\beta$ -blokkers of calciumantagonisten gebruikt.
- Bij alle patiënten met angor en zeker na een acuut coronair syndroom zal ook toediening van acetylsalicylzuur (*zie 2.1.1.1.*) en van een statine (*zie 1.12.1.*) gestart worden voor secundaire preventie (tenzij contra-indicaties). Bij patiënten, die reeds behandeld worden met een antiaggregans, een  $\beta$ -blokker en een hypolipemiërend middel, kan met ACE-inhibitoren of sartanen een licht bijkomend cardioprotectief effect bekomen worden.
- Interventionele benaderingen (stenting, coronaire bypass) geven bij patiënten met stabiele angor een iets betere symptomatische controle dan medicamenteuze benadering, vooral bij patiënten met frequente angoraanvallen. Op lange termijn is er echter geen winst op vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [*zie Folia maart 2021*].

### **1.2.1. Nitraten**

Nitraten veroorzaken een veneuze dilatatie met daling van de *preload* als gevolg; ze hebben ook een direct vasodilaterend effect op de arteriolen en de coronaire bloedvaten.

## **Plaatsbepaling**

- *Zie 1.2.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Sublinguaal:
  - Preventie en behandeling van aanvallen van angina pectoris.
- Oraal:
  - Preventie van aanvallen van angina pectoris.
  - Onderhoudsbehandeling van angina pectoris.
  - Acut en chronisch hartfalen.
- Transdermaal:
  - Onderhoudsbehandeling van angina pectoris.
- Intraveneus:
  - Instabiele of refractaire angina pectoris.
  - Acut en chronisch persisterend hartfalen.
  - Acut myocardinfarct.

## Contra-indicaties

- Hypotensie en shock.
- Obstructieve cardiomyopathie, aorta- en/of mitralisstenose.
- Toegenomen intracraniale druk.

## Ongewenste effecten

- Hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling), orthostatische hypotensie (vooral bij volumedepletie).
- Transdermale systemen: ook huidirritatie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van nitraten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Hypotensie bij associëren met antihypertensieve middelen of alcohol.
- Ernstige hypotensie bij associëren met een fosfodiësterase type 5-inhibitor (*zie 7.3.1.*) of riociguat (*zie 1.13.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij hoge doses en bij de eerste toedieningen moet men de patiënt aanraden de sublinguale nitraten zittend of liggend in te nemen, gezien hypotensie, reflectoire tachycardie en syncope kunnen optreden.
- Bij sublinguale toediening moet aan de patiënt duidelijk uitgelegd worden dat een nauw contact van het geneesmiddel met de mond mucosa nodig is.
- Bij onvoldoende effect van sublinguale nitraten moet de patiënt dringend medisch advies vragen.
- Bij chronisch gebruik van nitraten kan tolerantie optreden, met vermindering van hun doeltreffendheid, vooral bij ononderbroken hoge plasmaconcentraties zoals bij gebruik van transdermale preparaten en bij intraveneus gebruik. Meestal worden dan ook nitraatvrije perioden ingelast, bijvoorbeeld door de avonddosis niet te geven of het transdermale systeem gedurende minstens 8 uur te verwijderen.
- De transdermale systemen op basis van nitroglycerine mogen niet verknipt worden, tenzij anders vermeld in de SKP.
- De meeste pleisters moeten van de thorax verwijderd worden bij defibrillatie, elektrische cardioversie of diathermie. Veiligheidshalve wordt best de SKP geraadpleegd.



### 1.2.1.1. Sublinguale en/of orale toediening

### 1.2.1.2. Transdermale toediening

### 1.2.1.3. Intraveneuze toediening

## 1.2.2. Molsidomine

### Plaatsbepaling

- *Zie 1.2.*
- Molsidomine is zeer weinig onderbouwd; het heeft een aantal eigenschappen van de nitraten. Er is geen bewijs van winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Angina pectoris, chronische behandeling.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van molsidomine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van SKP).

### Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen

- Deze van de nitraten (*zie 1.2.1.*); optreden van tolerantie kan niet uitgesloten worden.

## 1.2.3. Ivabradine

### Plaatsbepaling

- Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme.
- De risico-batenverhouding van ivabradine is onduidelijk (*zie Folia januari 2015*):
  - Bij angor is er geen winst op morbiditeit en mortaliteit vastgesteld op lange termijn (*zie 1.2.*).
  - Bij hartfalen zijn er minder ziekenhuisopnames, maar er is geen effect op andere morbiditeit of mortaliteit (*zie 1.3.*).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Angina pectoris: onderhoudsbehandeling wanneer  $\beta$ -blokkers gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden, of in combinatie met  $\beta$ -blokkers als deze onvoldoende doeltreffend zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van  $\geq 70$  slagen/min.
- Chronisch hartfalen (NYHA-klasse II tot IV) met systolische disfunctie, in combinatie met standaardbehandeling of wanneer  $\beta$ -blokkers gecontra-indiceerd zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van  $\geq 75$  slagen/min.

### Contra-indicaties

- Hartfrequentie  $< 70$  slagen/min.
- Sick Sinus Syndroom, sino-atriaal blok, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok, pacemakerafhankelijkheid.
- Acute fase van myocardinfarct of cerebrovasculair accident; instabiele angor.
- Instabiel of acuut hartfalen, cardiogene shock.
- Ernstige hypotensie ( $< 90/50$  mmHg).



- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).
- Gelijktijdig gebruik van diltiazem of verapamil.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Bradycardie, eerstegraads atrioventriculair blok, ventrikelextrasystolen, voorkamerfibrillatie.
- Fosfenen (lichtflitsen), wazig zicht.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van ivabradine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met middelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2.), dit door het bradycardiserend effect van ivabradine.
- Risico van te sterke daling van de hartfrequentie bij combinatie met  $\beta$ -blokkers, verapamil of diltiazem.
- Ivabradine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

## 1.2.4. Ranolazine

### Plaatsbepaling

- Zie 1.2.
- Ranolazine, toegevoegd aan een standaard anti-angineuze behandeling, heeft slechts een beperkt effect op de frequentie van de angoraanvallen. Het geeft geen voordeel op vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit of levenskwaliteit. De risico-batenbalans is ongunstig [zie Folia april 2021].

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling, in associatie, van stabiele angor, bij onvoldoende werkzaamheid van of intolerantie voor de eerste keuze anti-anginosa.

### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).
- Ernstige nierinsufficiëntie, matige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten van ranolazine zijn dosisafhankelijk: vertigo, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten, vermoeidheid.
- Beperkte verlenging van het QT-interval, dosisafhankelijk (zie Inl.6.2.2.).

### Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met middelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2.).
- Ranolazine is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en CYP2D6 en van P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van ranolazine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig optitreren in geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie en lichte leverinsufficiëntie.

## 1.3. Hartfalen

De medicamenteuze basisbehandeling van hartfalen bestaat uit:

- diuretica (thiaziden, lisdiuretica, *zie 1.4.*)
- ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren, *zie 1.7.1.*) of sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten, *zie 1.7.2.*) of het sacubitril/valsartan complex (ter vervanging van de ACE-inhibitor of sartaan).
- $\beta$ -blokkers (studies met bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol, *zie 1.5.*)
- een aldosteronantagonist (*zie 1.4.*)
- een gliflozine (of SGLT2-inhibitor, *zie 5.1.8.*)

Er is een beperktere plaats voor:

- digitalisglycosiden
- dobutamine (*zie 1.9.*)
- ivabradine (*zie 1.2.3.*)
- levosimendan
- milrinon
- nitraten (*zie 1.2.1.*)

**Aangezien diuretica,  $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren en sartanen meerdere belangrijke indicaties hebben, worden ze in afzonderlijke hoofdstukken besproken.**

## Plaatsbepaling

- *Zie Folia maart 2014.*
- Acuut hartfalen
  - Acuut hartfalen is een urgentie waarbij parenteraal lisdiuretica en sublinguaal nitraten gebruikt worden. Morfine wordt ambulantly enkel toegediend in geval van angst, pijn of distress en zuurstof wordt toegediend in geval van gedaalde zuurstofsaturatie. In het ziekenhuis is er ook een plaats voor intraveneuze toediening van nitraten, milrinon, levosimendan, dobutamine of digoxine (enkel in geval van hartfalen bij VKF met snel ventriculair antwoord).
- Chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefraction
  - Diuretica verlichten bij chronisch hartfalen de symptomen van water- en zoutretentie. Meestal worden de lisdiuretica in deze indicatie verkozen wegens hun krachtiger diuretisch effect. De minimaal effectieve dosis van het diureticum wordt toegediend; hierbij is regelmatig wegen van de patiënt een goede indicator.
  - ACE-inhibitoren verbeteren de levenskwaliteit en de levensverwachting van de patiënt.
  - $\beta$ -blokkers worden als volgende stap met ACE-inhibitoren gecombineerd; ook zij verbeteren de levenskwaliteit en de levensverwachting.
  - Men tracht de gangbare doses van ACE-inhibitoren en  $\beta$ -blokkers geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden.
  - Sartanen zijn bij hartfalen enkel aangewezen indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden (bv. wegens hoest). De associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt afgeraden: in vergelijking met een ACE-inhibitor alleen is er geen bewijs van meerwaarde op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van complicaties (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe [*zie Folia september 2013*].
  - Het complex sacubitril/valsartan kan bij een geselecteerde populatie overwogen worden ter vervanging van een ACE-inhibitor of een sartaan (*zie 1.3.2. en Folia december 2016*). In sommige richtlijnen wordt het ook voorgesteld als startbehandeling in plaats van een ACE-inhibitor of sartaan, maar dit is weinig onderbouwd met studiegegevens.
  - Een aldosteronantagonist (spironolacton of eplerenon) kan ook geassocieerd worden bij patiënten





met blijvende klachten.

- Ook sommige gliflozines (zie 5.1.8.) lijken bij patiënten met blijvende symptomen onder een adequate basisbehandeling met een ACE-inhibitor of sartaan en een  $\beta$ -blokker een gunstig effect te hebben op het aantal hospitalisaties voor hartfalen en mogelijk ook de cardiovasculaire mortaliteit, zowel bij patiënten mét als zonder diabetes. Hun exacte plaats in de behandeling van hartfalen moet nog verder bepaald worden [zie *Folia februari 2021*]. In sommige richtlijnen worden ze reeds opgenomen in de basisbehandeling voor alle patiënten met hartfalen met gereduceerde ejectiefraction, hoewel ze in studieverband enkel onderzocht werden als toevoeging aan een bestaande behandeling bij patiënten met blijvende klachten onder deze bestaande behandeling.
- Ivabradine (zie 1.2.3.) associëren is te overwegen indien de hartfrequentie  $\geq 75$  slagen/min is en het hartritme sinusaal is. Er zijn minder ziekenhuisopnames, maar er is geen effect op mortaliteit; de risico-batenverhouding is onduidelijk [zie *Folia januari 2013*].
- De plaats van nitraten in de behandeling van chronisch hartfalen is omstrede.
- Digitalisglycosiden hebben geen bewezen invloed op de mortaliteit.
- Bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor, een sartaan of het sacubitril/valsartan complex dienen nierfunctie en kaliëmie nauwkeurig opgevolgd te worden, zeker als ook een aldosteronantagonist wordt gegeven.
- Om hypotensie te vermijden moet elk geneesmiddel aan een lage dosis gestart worden en traag opgedreven worden. Dit is bijzonder het geval voor het gebruik van  $\beta$ -blokkers in deze indicatie.
- Chronisch hartfalen met bewaarde ejectiefraction:
  - Met diuretica wordt een effect op de overvullingsklachten vastgesteld.
  - Met verschillende middelen ( $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, het complex sacubitril-valsartan, spironolacton en gliflozines) zijn er signalen van een gunstig effect op symptomen van hartfalen en/of hospitalisaties voor hartfalen, maar voor geen enkele geneesmiddelenklasse zijn er bij deze aandoening aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving [zie *Folia maart 2014, Folia december 2014, Folia december 2020 en Folia mei 2022*].
  - De behandeling moet worden toegespitst op controle van bloeddruk en vochtbalans en op het opsporen en adequaat behandelen van comorbiditeiten, zoals coronair lijden, voorkamerfibrillatie, obesitas, diabetes, nierinsufficiëntie en pulmonaire hypertensie [zie *Folia december 2020*].

### 1.3.1. Digitalisglycosiden

#### Plaatsbepaling

- Zie 1.3.
- Digoxine heeft nog slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van patiënten met hartfalen (zie 1.3.); het wordt soms nog gebruikt bij voorkamerfibrillatie en -flutter om de ventrikelfrequentie te vertragen, maar  $\beta$ -blokkers of de calciumantagonisten verapamil of diltiazem zijn beter onderbouwd en veiliger in gebruik (zie 1.8.).
- Metildigoxine heeft waarschijnlijk dezelfde eigenschappen, ongewenste effecten en interacties als digoxine, maar de gebruikservaring met digoxine en de onderbouwing ervan is veel groter.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie: om een snel ventriculair ritme te vertragen (*rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie, zonder herstel van het sinusritme, zie 1.8.) of indien er symptomatisch hartfalen is als gevolg van de voorkamerfibrillatie.
- Ernstig hartfalen bij onvoldoende antwoord op andere middelen.

#### Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Obstructieve cardiomyopathie.



- Reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White.
- Ventrikeltachycardie.
- Voorkamerfibrillatie en -flutter met traag ventriculair ritme.
- Digoxine: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- **Digoxine en metildigoxine hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, diarree en andere gastro-intestinale klachten.
- Ritme- en geleidingsstoornissen (o.a. ventrikelextasystolen, ventrikeltachycardie, voorkamertachycardie met atrioventriculair blok) met verhoogd risico bij hypokaliëmie.
- Neurologische verschijnselen (duizeligheid, depressie, agitatie), visusstoornissen (o.a. gestoord kleurenzicht).

## Interacties

- Verhoogde gevoeligheid voor digitalisglycosiden door geneesmiddelen die de kaliëmie verlagen (bv. kaliumverliezende diuretica, corticosteroïden) of de calciëmie verhogen (o.a. vitamine D).
- Verminderde resorptie van digitalisglycosiden door adsorbantia (bv. colestipol, colestyramine, kaolien); een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.
- Digoxine is een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine door amiodaron, ciclosporine, clarithromycine, itraconazol en verapamil, en daling van de plasmaconcentraties van digoxine door rifampicine en sint-janskruid.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van digitalisglycosiden tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Strikt opvolgen van de plasmaconcentraties van digoxine tijdens de zwangerschap is aangewezen wegens een mogelijke daling van de plasmaconcentraties door toename van renale excretie.

## Bijzondere voorzorgen

- **De therapeutisch-toxische marge is nauw.** Meten van de plasmaconcentraties van digoxine (huidige adviezen: bij voorkeur tussen 0,5 en 0,9 ng/ml, niet boven 1,2 ng/ml) is aangewezen, zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- De resorptie van digoxine is onvolledig en wisselend: verschillen in resorptie kunnen te wijten zijn aan de galenische vorm of aan interacties.
- De meeste gevallen van digitalistoxiciteit zijn te wijten aan interacties of aan te hoge doses. Bij nierinsufficiëntie moeten de doses verminderd worden. Bij ouderen is de nierfunctie steeds verminderd, en dient de dosis in elk geval gereduceerd te worden.
- Bij levensbedreigende digitalisintoxicatie worden digoxine-antilichamen gebruikt (zie 20.1.1.1.).

## Toediening

- Digoxine wordt in principe oraal toegediend; alleen bij hoogdringendheid of bij resorptiemoeilijkheden kan intraveneuze toediening aangewezen zijn.
- De beslissing al of niet een ladingsdosis te geven zal afhangen van de snelheid waarmee men de patiënt wil digitaliseren. Zeker bij de behandeling van hartfalen wordt geen ladingsdosis meer gegeven, wegens het risico van toxiciteit en gezien in urgentie andere middelen (bv. diuretica) aangewezen zijn.

### 1.3.2. Sacubitril/valsartan complex

Sacubitril is een inhibitor van neprilysine, een enzym dat tussenkomt in de afbraak van onder andere de natriuretische peptiden. Dit leidt tot daling van de arteriële bloeddruk, vasodilatatie en toename van de diurese.



Valsartan is een angiotensine II-receptorantagonist (zie 1.7.2). In dit complex is de biologische beschikbaarheid van valsartan hoger dan deze van valsartan in monopreparaat.

### Plaatsbepaling

- Zie 1.3.
- De meerwaarde van het complex sacubitril/valsartan ten opzichte van een ACE-inhibitor (of een sartaan) op het vlak van globale mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen is onduidelijk. Winst werd enkel aangetoond in één studie bij patiënten met blijvende symptomen van hartfalen met gedaalde ejectiefractie onder maximale behandeling met een ACE-inhibitor of sartaan, een bèta-blokker en diuretica. Dit ging ten koste van een extra verhoogd risico van hypotensie en angio-oedeem. Ouderen en patiënten met ernstig hartfalen waren ondervertegenwoordigd in deze studie [zie Folia december 2016]. Er zijn weinig gegevens op cardiovasculaire eindpunten over de meerwaarde van het complex bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd hartfalen, patiënten zonder voorafgaande geoptimaliseerde standaardbehandeling of patiënten die symptomovrij zijn onder een geoptimaliseerde standaardbehandeling.
- Bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie (zie 1.3.) kon er met het complex sacubitril/valsartan geen voordeel aangetoond worden ten opzichte van een sartaan in monotherapie [zie Folia december 2020].

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.

### Contra-indicaties

- Deze van de sartanen: zwangerschap, hyperkaliëmie, bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
- Gelijktijdig gebruik van een ACE-inhibitor of een sartaan.
- Antecedenten van angio-oedeem.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Deze van de ACE-inhibitoren (zie 1.7.1.), met uitzondering van hoest.
- Verhoogd risico van hypotensie en angio-oedeem.

### Interacties

- Deze van de sartanen (zie 1.7.2.).

### Bijzondere voorzorgen

- Deze van de sartanen (zie 1.7.2.).
- Wegens het verhoogde risico van angio-oedeem wordt aanbevolen om na stoppen van een ACE-inhibitor 36 uur te wachten alvorens te starten met sacubitril/valsartan en vice versa.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Sartanen zijn, naar analogie met de ACE-inhibitoren, gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus).

### 1.3.3. Milrinon

Milrinon is een fosfodiësterase type 3-inhibitor en heeft positief-inotrope en vasodilaterende eigenschappen.



## Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*
- De plaats van milrinon is zeer beperkt (enkel in ziekenhuismilieu) omwille van de mogelijkheid van zeer ernstige ongewenste effecten.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Therapieresistent ernstig acuut hartfalen.

## Ongewenste effecten

- Ventriculaire en supraventriculaire aritmieën, hypotensie.
- Zelden: ventrikelfibrillatie, angina pectoris, bronchospasme, anafylactische shock.

## Bijzondere voorzorgen

- Continue monitoring is nodig.

### 1.3.4. Levosimendan

Levosimendan is een cardiaal stimulant met een positief inotroop en vasodilaterend effect. Levosimendan verhoogt de gevoeligheid van troponine C aan calcium, en inhibeert, aan hoge dosis, fosfodiësterase type 3.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*
- De plaats van levosimendan is zeer beperkt (enkel in ziekenhuismilieu) omwille van mogelijke zeer ernstige ongewenste effecten.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute decompensatie van ernstig chronisch hartfalen, resistent tegen de conventionele behandelingen.

## Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Frequent: ventriculaire aritmieën gaande tot ventrikeltachycardie, supraventriculaire aritmieën, hypotensie, hypokaliëmie, myocardischemie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen.

## Bijzondere voorzorgen

- Continue monitoring is nodig.

## 1.4. Diuretica

In dit hoofdstuk worden besproken:

- kaliumverliezende diuretica (thiaziden en aanverwanten, lisdiuretica)
- kaliumsparende diuretica (aldosteronantagonisten en andere)
- koolzuuranhydrase-inhibitoren
- combinatiepreparaten van een kaliumsparend en een kaliumverliezend diureticum.

De combinatiepreparaten van diuretica met andere middelen voor gebruik bij hypertensie worden in 1.1.4. besproken.

## Plaatsbepaling

- Diuretica (vooral thiaziden en aanverwanten en lisdiuretica) worden gebruikt bij water- en zoutretentie en oedeem, bv. bij hartfalen (*zie 1.3.*).



- Thiaziden en aanverwanten: deze diuretica verlagen de morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie (zie 1.1.). Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie is starten met een thiazidediureticum of aanverwant diureticum in lage dosis een correcte keuze, gezien de vele studies hiermee, de beperkte ongewenste effecten en de lage kostprijs [zie *Folia april 2020*]. Dit geldt ook bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt. Het antihypertensieve effect van diuretica blijft aanwezig, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.
- Lisdiuretica: wegens hun korte en krachtige werking zijn ze minder geschikt voor de behandeling van hypertensie, tenzij bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min). Ze worden voornamelijk gebruikt bij hartfalen.
- Kaliumsparende diuretica
  - Er zijn geen studies met kaliumsparende diuretica in monotherapie als startbehandeling bij hypertensie.
  - Spironolacton wordt soms gebruikt als aanvullende behandeling bij hypertensie resistent aan meerdere antihypertensiva.
  - Bij patiënten met mild tot ernstig hartfalen en blijvende klachten onder een combinatie behandeling met een ACE-inhibitor en een  $\beta$ -blokker, kan spironolacton of eplerenon worden geassocieerd, dit onder monitoring van de kaliëmie.
  - Finerenon lijkt werkzaam voor het vertragen van de progressie van de nierinsufficiëntie en mogelijk ook het verlagen van het cardiovasculaire risico bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes, die reeds behandeld worden met een ACE-inhibitor of een sartan.
- Koolzuuranhydrase-inhibitoren: ze worden nog gebruikt bij hoogteziekte (goed onderbouwde indicatie, maar niet vermeld in de SKP), acuut glaucoom en soms, toegevoegd aan lisdiuretica, bij ernstig oedeem ten gevolge van acuut gedecompenseerd hartfalen, maar niet meer voor de chronische behandeling van hypertensie of oedeem.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.
- In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
- Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds werden behandeld met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

## Bijzondere voorzorgen

- Na 2 à 3 weken behandeling de kaliëmie en natriëmie controleren, zeker bij oudere patiënten.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.

## Posologie

- Bij behandeling van hypertensie worden lage doses gebruikt.
- Meestal wordt de dagdosis in één dosis toegediend; de inname gebeurt best niet 's avonds of vlak voor het slapengaan, om nycturie te vermijden.

### 1.4.1. Kaliumverliezende diuretica

#### 1.4.1.1. Thiaziden en aanverwanten

Onder de naam thiaziden worden een aantal diuretica met een benzothiadiazinekern met sulfonamidesubstitutie



gegroepeerd. Sommige moleculen met een andere structuur (bv. chloortalidon en indapamide) worden gewoonlijk samen met de thiaziden besproken, gezien hun effecten gelijkaardig zijn.

Hydrochloorthiazide is het enige thiazide beschikbaar op de Belgische markt en dit enkel in combinatiepreparaten (*zie 1.1.4.*); chloortalidon en indapamide zijn wel als monopreparaat beschikbaar.

Thiaziden en aanverwante producten geven een dosisafhankelijke vermeerdering van de uitscheiding van natrium en water.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.4.*
- Op basis van oudere studies en jarenlange ervaring worden thiaziden gebruikt voor de profylaxe van calciumoxalaatlithiasis (indicatie niet vermeld in de SKP). In een recente grote studie zag men echter geen invloed van thiazidegebruik op de hervalfrequentie van nefrolithiasis.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Water- en zoutretentie, oedeem.

## Contra-indicaties

- Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie.
- Allergie voor sulfamiden.
- Actieve jicht.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyponatriëmie, magnesiumdeficiëntie.
- Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie, vooral bij hoge doses. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met thiaziden toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.
- Erectiestoornissen.
- Zelden: trombocytopenische purpura, fotosensibilisatie; licht verhoogd risico op basocellulair en plaveiselcelcarcinoom.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 1.4.*
- Hydrochloorthiazide: er zijn geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen bij het kind. Hydrochloorthiazide kan een verminderde doorbloeding van de placenta geven wanneer de behandeling gestart wordt tijdens de zwangerschap. Het wordt daarom afgeraden om met dit preparaat tijdens de zwangerschap te starten.
- Chloortalidon en indapamide: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Thiazidediuretica zijn in verband gebracht met enkele ongewenste effecten bij het ongebooren kind (hypoglycemie, trombocytopenie, hyponatriëmie en hypokaliëmie).
- Het gebruik van chloortalidon wordt afgeraden tijdens de borstvoeding wegens het risico op stapeling door de lange halfwaardetijd.

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij



associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.

- Verminderd diuretisch en antihypertensief effect bij associëren met NSAID's.
- Verhogen van het risico van verslechtering van de nierfunctie (met verhogen van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij gelijktijdige behandeling met een diureticum + NSAID + ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit door de hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met calcium of vitamine D.

### **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 1.4.*
- Natriëmie en kaliëmie opvolgen, vooral bij ouderen: met de lage doses gebruikt bij hypertensie zijn elektrolytenstoornissen meestal geen probleem.
- Thiaziden en aanverwanten zijn minder doeltreffend bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

#### **1.4.1.2. Lisdiuretica**

De lisdiuretica onderscheiden zich van de thiaziden door een hoger maximaal natriuretisch effect en een grotere klaring van vrij water.

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 1.4.*
- In tegenstelling tot de thiaziden behouden de lisdiuretica, hooggedoseerd, ook bij ernstige inkrimping van de nierfunctie hun diuretische werking.
- Hypercalciëmie (samen met hydratatie) (indicatie niet vermeld in de SKP).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Acut longoedeem (intraveneuze toediening, of intramusculaire toediening indien intraveneuze toediening niet mogelijk is).
- Hypertensie (vooral bij ernstige nierinsufficiëntie).
- Water- en zoutretentie, oedeem van hepatische, renale of cardiale oorsprong.
- Bevorderen van de diurese bij sterk verminderde nierfunctie.

### **Contra-indicaties**

- Hypokaliëmie en hyponatriëmie.
- Anurie.
- Hepatische encefalopathie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyponatriëmie, magnesiumdeficiëntie, verhoogde calciumuitscheiding.
- Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie, vooral bij hoge doses. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk.
- Erectiestoornissen.
- Ototoxiciteit bij hoge doses.
- Zelden: fotosensibilisatie, trombocytopenische purpura.



## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 1.4.*
- Furosemide: De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn overwegend geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen bij het kind op basis van onze bronnen. Toename van de foetale urineproductie is mogelijk. Een mogelijke relatie tussen gehoorschade en het gebruik tijdens de zwangerschap is ook niet uit te sluiten.
- Bumetanide en torasemide: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Vermindert diuretisch en antihypertensief effect bij associëren met NSAID's.
- Verhogen van het risico van verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij gelijktijdige behandeling met een diureticum + NSAID + ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit door de hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van bepaalde cefalosporines, en van de nefro- en ototoxiciteit van de aminoglycosiden.
- Torasemide is een substraat van CYP2C9 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.4.*
- Natriëmie en kaliëmie opvolgen, zeker bij gebruik van hoge doses, bij patiënten met hartfalen of levercirrose en bij ouderen.
- Furosemide is lichtgevoelig (niet te lang aan licht blootstellen).

### 1.4.2. Kaliumsparende diuretica

Spironolacton, eplerenon en finerenon grijpen in via antagonisme van aldosteron; amiloride (enkel beschikbaar als combinatiepreparaat, *zie 1.4.4.*) werkt via inhibitie van het epitheliale natriumkanal.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.4.*
- Hartfalen: de ervaring met spironolacton is veel groter dan met eplerenon dat ook veel duurder is en slechts onder zeer specifieke voorwaarden terugbetaald wordt. Finerenon werd in deze indicatie nog niet onderzocht.
- Finerenon lijkt werkzaam voor het vertragen van de progressie van de nierinsufficiëntie en mogelijk ook het verlagen van het cardiovasculaire risico bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes, die reeds behandeld worden met een ACE-inhibitor of een sartaan. Meer gegevens op langere termijn en rechtstreekse vergelijkingen met de glijfazines zijn nodig om de juiste plaats van finerenon in deze indicatie te bepalen (*zie Folia maart 2023*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Eplerenon: hartfalen met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie  $\leq 30\%$ , of  $\leq 40\%$  na myocardinfarct).
- Finerenon: chronische nierinsufficiëntie (met albuminurie) bij type 2- diabetes.
- Spironolacton
  - Mild tot ernstig hartfalen (NYHA-klassen II tot IV) met linkerventrikeldisfunctie (*zie 1.3.*).
  - Hypertensie bij onvoldoende effect van een combinatie van verschillende antihypertensiva.
  - Primair en secundair hyperaldosteronisme.





- Cirrose met ascites en oedeem.

## Contra-indicaties

- Voorafbestaande hyperkaliëmie.
- Eplerenon en spironolacton: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Eplerenon: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7*), hyponatriëmie.
- Eplerenon en spironolacton: endocriene stoornissen (gynaecomastie, amenorroe, impotentie); waarschijnlijk minder met eplerenon.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 1.4.*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van kaliumsparende diuretica tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- **Stijging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsupplementen of met andere kaliumsparende middelen (o.a. NSAID's, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines, ACE-inhibitoren en sartanen) (*zie Inl.6.2.7*).**
- Verhoogd risico van nierfunctiestoornissen bij associëren met NSAID's.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Eplerenon en finerenon zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.4.*
- Ook met de lage doses spironolacton en eplerenon gebruikt bij de behandeling van hartfalen kan hyperkaliëmie optreden, omdat daarbij dikwijls ook ACE-inhibitoren of sartanen worden gebruikt (*zie Inl.6.2.7*).
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie: verhoogd risico van hyperkaliëmie.

## 1.4.3. Koolzuuranhydrase-inhibitoren

### Plaatsbepaling

- Koolzuuranhydrase-inhibitoren worden niet meer gebruikt voor de chronische behandeling van hypertensie of oedeem. Soms worden ze, toegevoegd aan lisdiuretica, gebruikt bij ernstig oedeem ten gevolge van acuut gedecompenseerd hartfalen.
- Glaucoom: orale vormen worden nog gebruikt bij acuut glaucoom; lokale vormen (oogdruppels) bij onderhoudsbehandeling van open hoek glaucoom (*zie 16.4*).
- Hoogteziekte [*zie Folia mei 2019*] en benigne intracranieële hypertensie zijn onderbouwde indicaties die niet vermeld worden in de SKP.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Glaucoom (vooral bij de acute aanval).

### Contra-indicaties

- Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hyperchloremische acidose.
- Bijnierschorsinsufficiëntie.
- Gesloten-hoekglaucoom (bij langdurige toediening).
- Allergie voor sulfamiden.



- Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, centrale effecten (agitatie, depressie, sedatie, paresthesieën).
- Metabole acidose en alkalinisatie van de urine, met mogelijk nierstenen.
- Zelden: hematologische stoornissen (trombocytopenie, anemie, agranulocytose), ernstige huidletsels (gaande tot syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell, zoals met andere sulfamiden), elektrolytenstoornissen.

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 1.4.*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van koolzuuranhydrase-inhibitoren tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### Interacties

- Ernstige acidose en centrale toxiciteit bij associëren met hoge doses salicylaten.

### 1.4.4. Combinatiepreparaten van diuretica

#### Plaatsbepaling

- Voor de associaties van diuretica met andere antihypertensiva, *zie 1.1.4.*
- Associëren van thiaziden of lisdiuretica met kaliumsparende diuretica gebeurt om de hypokaliëmie bij gebruik van kaliumverliezende diuretica tegen te gaan.
- Er is geen vaste associatie van een thiazide met een kaliumsparend diureticum meer beschikbaar in België. Spironolacton en een thiazide-diureticum kunnen zo nodig afzonderlijk worden voorgeschreven.
- Met deze preparaten kunnen de ongewenste effecten optreden die met de verschillende componenten gezien worden.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Oedeem of hypertensie waarvan de controle een associatie van meerdere diuretica vereist.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- *Zie 1.4.1.2. en 1.4.2.*
- **Gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (SKP) (let op bij ouderen) wegens risico van hyperkaliëmie met risico van levensbedreigende ritmestoornissen.**
- **Associëren met kaliumsupplementen is om dezelfde reden te vermijden. Gelijktijdige toediening van andere kaliumsparende middelen (o.a. NSAID's, ACE-inhibitoren, sartanen, heparines en trimethoprim (co-trimoxazol)) dient voorzichtig te gebeuren (*zie Inl.6.2.7.*).**

### 1.5. Bèta-blokkers

Bèta-blokkers vertragen het hartritme, verminderen de myocardcontractiliteit en verminderen de myocardiale zuurstofbehoefte. Ze induceren een geleidelijke daling van de bloeddruk.

Bepaalde farmacologische eigenschappen van  $\beta$ -blokkers hebben klinisch belang.

- Cardioselectiviteit ( $\beta$ -selectiviteit): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol. Cardioselectiviteit is relatief en neemt af met hogere doses.
- Intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA): acebutolol, carteolol (alleen oftalmologisch gebruik).
- Hydrofilie/lipofilie: atenolol, carteolol, esmolol, sotalol zijn hydrofiel; acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn lipofiel.



- Vasodilerend vermogen: carvedilol, labetalol en nebivolol.
- Ook alfa-blokkerende eigenschappen: labetalol en carvedilol.
- Korte werkingsduur: esmolol (toegediend via intraveneus infuus).
- Sotalol heeft naast  $\beta$ -blokkerende eigenschappen ook antiaritmische eigenschappen en wordt enkel als antiaritmicum gebruikt (zie 1.8.3.5).

Acebutolol is niet meer beschikbaar sinds januari 2023.

## Plaatsbepaling

- *Hypertensie (zie 1.1.):*  $\beta$ -blokkers verlagen bij hypertensie de morbiditeit en mortaliteit. Bèta-blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan diuretica, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren of sartanen, hoewel dit controversieel blijft. Het overgrote deel van de studies werd met atenolol uitgevoerd en het is daarom onduidelijk of deze bevindingen ook gelden voor de andere  $\beta$ -blokkers.
- *Angina pectoris (zie 1.2.):*  $\beta$ -blokkers vormen dikwijls de basis van de therapie, vooral na myocardinfarct. Het effect is waarschijnlijk even groot voor alle  $\beta$ -blokkers.
- *Secundaire preventie na myocardinfarct (gedurende minimum 12 maanden)* o.a. ter preventie van plotse dood: voordeel aangetoond voor acebutolol, metoprolol en propranolol. Sommige studies suggereren dat door de huidige aanpak van acuut myocardinfarct, toediening van  $\beta$ -blokkers in secundaire preventie minder belangrijk geworden is.
- *Ritmestoornissen:* onderhoudsbehandeling van sommige supraventriculaire en ventriculaire aritmieën (zie 1.8.). Sommige  $\beta$ -blokkers bestaan in intraveneuze vorm voor de spoedbehandeling van bepaalde supraventriculaire tachycardieën; een dergelijke intraveneuze behandeling mag alleen in gespecialiseerd milieu gebeuren. Sotalol onderscheidt zich van de andere  $\beta$ -blokkers door zijn klasse III-antiaritmische eigenschappen; **sotalol heeft echter pro-aritmogene eigenschappen**, en is alleen geïndiceerd bij bepaalde aritmieën (zie 1.8.3.5).
- *Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord:* vertraging van het hartritme voor *rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (zie 1.8.).
- *Stabiel chronisch hartfalen (zie 1.3.):* winst op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bewezen voor bisoprolol, carvedilol, metoprololsuccinaat en nebivolol.
- *Hyperthyreoïdie:* symptomatische behandeling van de cardiale symptomen tot euthyreoïdie is bereikt (vooral propranolol).
- *Profylactische behandeling van migraine (zie 10.9.2.):*  $\beta$ -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (vooral metoprolol en propranolol) hebben, op basis van de beschikbare evidentie, de beste risico-batenverhouding.
- *Essentiële tremor:* propranolol.
- *Podiumvrees:* propranolol.
- *Glaucoom:* lokale behandeling (zie 16.4.2.).
- *Prolifererend infantiel hemangioom:* propranololsiroop: sinds 1 maart 2022 wordt enkel nog de magistrale bereiding terugbetaald (aan 100%): *propranololhydrochloridedrank FNA [zie Folia april 2022]*.

## Indicaties (synthese van de SKP)

Gezien de  $\beta$ -blokkers een heterogene groep uitmaken heeft geen enkele  $\beta$ -blokker alle indicaties hieronder vermeld (zie rubriek "Plaatsbepaling" en ook de posologiekaders en de SKP's voor de specifieke indicaties van de verschillende  $\beta$ -blokkers).

- Hypertensie.
- Angina pectoris.
- Secundaire preventie na myocardinfarct.
- Aritmieën, vertraging van het hartritme.
- Stabiel chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefraction.
- Hyperthyreoïdie.



- Idiopathisch beven, palpities bij angst.
- Migraine: profylactische behandeling, *zie 10.9*.
- Slokdarmvarices: preventie van bloedingen.
- Propranolol siroop: prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is *zie Folia september 2016*].

## Contra-indicaties

- *Sick Sinus Syndroom*.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen.
- Associëren met verapamil intraveneus (*zie rubriek "Interacties"*).
- Carvedilol, nebivolol: leverinsufficiëntie (SKP). Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> wordt naast nebivolol ook metoprolol (evenwel enkel bij ernstige cirrose) als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld; carvedilol wordt daarentegen als "veilig" bij levercirrose beoordeeld (op voorwaarde dat de dosis aangepast wordt; *zie rubriek "Dosering"* voor aangepaste dosering bij leverinsufficiëntie).

## Ongewenste effecten

- Moeheid en verminderde inspanningscapaciteit.
- Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met  $\beta$ -blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen.
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder bij gebruik van cardioselectieve  $\beta$ -blokkers [*zie Folia februari 2012*].
- Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de  $\beta$ -blokkers met vasodilerend vermogen.
- Erectiestoornissen.
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele  $\beta$ -blokkers.
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan.
- Exacerbatie van psoriasis.
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden.
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met  $\beta$ -blokkers toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in 1.1.
- Meerdere bronnen stellen een  $\beta$ -blokker als eerste keuze voor bij hypertensie tijdens de zwangerschap (meeste gegevens over labetalol). Langdurig gebruik van atenolol leidt mogelijk tot groeivertraging bij de foetus. Ook labetalol, metoprolol en propranolol zijn in verband gebracht met groeivertraging, maar bij deze  $\beta$ -blokkers is het verband minder duidelijk. Met de andere  $\beta$ -blokkers is nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap.
- **Gebruik kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.** Monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling wordt geadviseerd.
- Borstvoeding: labetalol, metoprolol en propranolol kunnen veilig worden gebruikt. Acebutolol, atenolol en sotalol bereiken hoge concentraties in de moedermelk en worden tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden.



## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van  $\beta$ -blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil, in mindere mate met diltiazem, en met antiaritmica. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze  $\beta$ -blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- Verhoogd risico van bradycardie bij associëren met ivabradine.
- Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten.
- Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op anti-diabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve  $\beta$ -blokkers).
- Vermindering van het effect van  $\beta$ -mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve  $\beta$ -blokkers (zie ook rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Verminderd antwoord op adrenaline bij behandeling van een anafylactische reactie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van middelen zoals lidocaïne waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet.
- Carvedilol is een substraat van CYP2C9 en CYP2D6 en van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn substraten van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Labetalol is een substraat van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij stoppen van de behandeling met  $\beta$ -blokkers is het aanbevolen de dagdosis geleidelijk af te bouwen, zeker bij patiënten met coronairlijden.
- Wanneer  $\beta$ -blokkers worden opgestart voor de behandeling van hartfalen, bestaat er risico van initiële deterioratie van het hartfalen.
- Cardioselectieve  $\beta$ -blokkers kunnen gebruikt worden bij patiënten met COPD en eventueel bij patiënten met mild tot matig ernstig astma indien er een duidelijke indicatie is; wel moet er aandacht zijn voor optreden van bronchospasme bij inname van de eerste dosis [zie Folia februari 2012].
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.

## Posologie

- Bij de behandeling van hartfalen wordt met zeer lage doses gestart en tracht men de gangbare doses geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden. Bij de andere indicaties is de startdosis doorgaans iets hoger; ook hier kan de dosis geleidelijk verhoogd worden, naargelang het antwoord en de eventuele ongewenste effecten. Bij ouderen en bij risicopatiënten zal men voorzichtiger zijn bij starten en bij verhogen van de dosis.
- Voor sommige  $\beta$ -blokkers kan de dagdosis in één dosis worden toegediend, vooral bij hypertensie, waar de bloeddruk juist vóór de volgende inname moet gemeten worden. Wanneer het effect geen 24 uur aanhoudt, dient naar een tweemaal daagse dosering te worden overgegaan of een andere  $\beta$ -blokker gekozen te worden.
- Dosisaanpassing bij leverlijden:
  - Voor carvedilol moet de dosis verminderd worden bij matige tot ernstige leverinsufficiëntie.
  - Voor metoprolol moet de dosis verminderd worden bij matige leverinsufficiëntie (af te raden bij ernstige leverinsufficiëntie).



- Voor propranolol en labetalol moet de dosis verminderd worden bij leverinsufficiëntie.
- Bisoprolol kan veilig gebruikt worden tot aan de gebruikelijke dosis van 10 mg per dag.

## 1.6. Calciumantagonisten

Calciumantagonisten inhiberen, vooral ter hoogte van het cardiovasculaire systeem, de influx van calcium in de cellen, maar de verschillende klassen hebben tamelijk uiteenlopende effecten.

De *dihydropyridines* zijn vooral vasodilaterend en hebben minder direct effect op het hart.

*Verapamil* vertraagt de hartfrequentie en de geleiding over de AV-knoop. Tevens vermindert het de contractiliteit van het hart en van de gladde spiercellen.

*Diltiazem* geeft perifere vasodilatatie en vertraging van de hartfrequentie.

### Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (zie 1.1.): calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit. Ze hebben vooral een plaats bij systolische hypertensie bij ouderen en bij patiënten met stabiele angina pectoris.
- *Stabiele en vasospastische angor*: onderhoudsbehandeling (zie 1.2.).
- *Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord*: vertraging van het hartritme voor *rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (zie 1.8.) met verapamil en diltiazem (niet vermeld in de SKP van diltiazem); de dihydropyridines hebben dit effect niet.
- *Supraventriculaire tachycardie*: verapamil intraveneus (niet meer gecommmercialiseerd in België), zie 1.8.
- *Syndroom van Raynaud*: er is redelijk wat evidentie dat dihydropyridines (vooral gedocumenteerd voor nifedipine) de frequentie en de ernst van aanvallen van syndroom van Raynaud verminderen (indicatie niet vermeld in de SKP).
- *Tocolyse*: goed onderbouwde indicatie van nifedipine (indicatie niet vermeld in de SKP).
- *Cluster hoofdpijn*: verapamil wordt voorgesteld voor de preventie van aanvallen van clusterhoofdpijn, maar de evidentie hiervoor is beperkt (indicatie niet vermeld in de SKP).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Stabiele en vasospastische angor.
- Nimodipine: enkel preventie van ischemische letsels bij acute subarachnoïdale bloedingen.
- Verapamil: ook vertragen van het hartritme (zie rubriek "Plaatsbepaling").

### Contra-indicaties

- Dihydropyridines: onbehandeld hartfalen, instabiele angor, recent myocardinfarct.
- Verapamil en diltiazem: hartfalen, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, gelijktijdig gebruik van ivabradine.
- **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers, bij reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White en bij ventrikeltachycardie, wegens het gevaar voor hartfalen en shock.**
- Lercanidipine: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> worden felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine en verapamil als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Clevidipine: allergie aan soja, pinda's of eieren.

### Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Gingivale hyperplasie.
- Dihydropyridines: ook perifere vasodilatatie met hoofdpijn, enkeloedeem, warmte-opwellingen,



hypotensie en reflectoire tachycardie.

- Diltiazem en vooral verapamil: ook vermindering van de contractiliteit van het hart en te sterke hartfrequentiedaling.
- Diltiazem en verapamil: ook obstipatie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van de  $\beta$ -blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil en in mindere mate diltiazem. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers wegens het gevaar voor hartfalen en shock. Dit geldt omgekeerd ook voor de toediening van intraveneuze  $\beta$ -blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- Verapamil kan de afbraak van alcohol vertragen.
- Vele dihydropyridines (amlodipine, felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine), verapamil en diltiazem zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.). Sommige calciumantagonisten (bv. felodipine en verapamil) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstestapassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- Verapamil en diltiazem zijn daarenboven inhibitor van CYP3A4 en substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.

## Posologie

- De doses die hier worden gegeven zijn deze die gewoonlijk worden toegepast.

### 1.6.1. Dihydropyridines

Isradipine is niet meer beschikbaar sinds april 2023.

### 1.6.2. Verapamil

### 1.6.3. Diltiazem

## 1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem

ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren) en sartanen (angiotensine II-antagonisten) remmen, elk op een ander niveau, het renine-angiotensinesysteem (RAS). Ze veroorzaken hierdoor arteriële, arteriolaire en veneuze vasodilatatie en bloeddrukdaling. Sommige effecten kunnen verklaard worden door een vermindering van de hyperplasie van de vasculaire en cardiale gladde spiercellen.

### 1.7.1. ACE-inhibitoren





ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren) inhiberen de omzetting van angiotensine-I tot het actieve angiotensine-II.

## Plaatsbepaling

- *Hypertensie (zie 1.1.):* ACE-inhibitoren verlagen de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van hypertensie; ze zijn vooral geïndiceerd bij hypertensie met geassocieerde pathologieën zoals hartfalen, acuut myocardinfarct en nierlijden met micro- of macro-albuminurie (al of niet diabetisch).
- *Hartfalen met gedaalde ejectiefractie (zie 1.3.):* ACE-inhibitoren hebben een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit. Ze worden in deze indicatie samen met diuretica,  $\beta$ -blokkers en soms ook een aldosteronantagonist en/of gliflozine voorgeschreven.
- *Acuut myocardinfarct:* tenzij contra-indicatie wordt vanaf 24 uur na het infarct bij hemodynamisch stabiele patiënten een behandeling met een ACE-inhibitor ingesteld ter preventie van de remodelering van het linkerventrikel; na 6 weken tot 3 maanden wordt de patiënt opnieuw geëvalueerd, en bij bestaan van tekenen van linkerventrikeldisfunctie of hartfalen moet de behandeling met ACE-inhibitoren worden voortgezet.
- *Nefropathie:* afremmen van de progressie van de nierinsufficiëntie, vooral bij proteïnurie bij diabetici; voor sommige ACE-inhibitoren ook bij niet-diabetische nefropathie.
- Voor sommige ACE-inhibitoren bestaat mogelijk een beperkt bijkomend cardioprotectief effect bij patiënten met hoog cardiovasculair risico die reeds worden behandeld met een antiaggregans, een  $\beta$ -blokker en/of een hypolipemiërend middel.
- Associëren van een ACE-inhibitor met een sartaan is af te raden [zie *Folia september 2013*].
- Lisinopril wordt *off-label* gebruikt voor migraineprofylaxe. Er is slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid en de plaats ervan is onduidelijk (zie 10.9.2.).

## Indicaties (synthese van de SKP)

De indicaties en de doseringen vermeld in de SKP van de verschillende producten zijn deze waarover klinische studies bestaan. In welke mate tussen de ACE-inhibitoren relevante klinische verschillen bestaan, is echter niet duidelijk.

- Hypertensie.
- Hartfalen met gedaalde ejectiefractie.
- (Diabetische) nefropathie.
- Na myocardinfarct.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
- Hyperkaliëmie.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem op ACE-inhibitoren, erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan complex.
- Fosinopril: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Zofenopril: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> worden de ACE-inhibitoren als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

- Hoest (soms na meerdere jaren behandeling).
- Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-systeem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen.
- Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met





voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie.

- Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.
- Rash.
- Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree), smaakstoornissen.
- Angio-oedeem, dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem niet te wijten aan ACE-inhibitorgebruik.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.
- **ACE-inhibitoren zijn gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus).**
- Captopril, enalapril en quinapril worden als veilig beschouwd bij borstvoeding.

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (zie Inl.6.2.7).**
- Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een ACE-inhibitor + een NSAID + een diureticum.
- Vermoeden van verhoogd risico van hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken: sacubitril/valsartan complex, racecadotril, everolimus, sirolimus en temsirolimus, estramustine en vildagliptine (en mogelijk ook de andere gliptines).

## Bijzondere voorzorgen

- Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica (zie rubriek “Ongewenste effecten”), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van de ACE-inhibitor en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.
- Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten ACE-inhibitoren voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.
- De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van de ACE-inhibitor te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.



## Posologie

- Hieronder wordt aangegeven met welke dosis men gewoonlijk start, en tot waar men deze nadien mag verhogen, voor zover goed verdragen.
- Bij renovasculaire hypertensie en wanneer de patiënt reeds op diuretica of zoutarm dieet staat, zijn de begintdoses lager.

### 1.7.2. Sartanen

De sartanen zijn antagonisten van angiotensine-II ter hoogte van de angiotensine AT-receptor. Hun hemodynamische effecten zijn vergelijkbaar met deze van de ACE-inhibitoren.

## Plaatsbepaling

- Voor de meeste indicaties blijken de sartanen even werkzaam als de ACE-inhibitoren, maar de werkzaamheid van de ACE-inhibitoren is beter onderbouwd, zeker bij hartfalen. De sartanen kunnen gebruikt worden als er een indicatie is voor een ACE-inhibitor (*zie 1.7.1.*), maar deze laatste bijvoorbeeld hoest veroorzaakt.
- Ze worden ook gebruikt bij nefropathie, vooral bij patiënten met type 2-diabetes, maar er zijn meer studies met ACE-inhibitoren in deze indicatie.
- Associëren van een sartaan met een ACE-inhibitor is af te raden [*zie Folia september 2013*].
- Het gebruik van het complex sacubitril/valsartan bij hartfalen wordt besproken in *1.3.2*.
- Candesartan wordt *off-label* gebruikt voor migraineprofylaxe. Er is slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid en de plaats ervan is onduidelijk (*zie 10.9.2.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

De indicaties vermeld in de SKP van de verschillende producten zijn deze waarover klinische studies bestaan. In welke mate tussen de sartanen relevante klinische verschillen bestaan, is echter niet duidelijk.

- Hypertensie
- Hartfalen met gedaalde ejectiefractie
- (Diabetische) nefropathie
- Na myocardinfarct.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
- Hyperkaliëmie.
- Voor de meeste sartanen vermeldt de SKP ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie.
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> worden alle sartanen als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.1.*
- Deze van de ACE-inhibitoren (*zie 1.7.1.*), behalve dat hoest en angio-oedeem zeldzamer zijn.
- Olmesartan: ook ernstige enteropathie met villose atrofie en uitgesproken diarree (zeldzaam) [*zie Folia februari 2014*] en auto-immune hepatitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.*
- **Sartanen zijn, naar analogie met de ACE-inhibitoren, gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en**



andere morfologische afwijkingen bij de foetus).

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (zie Inl.6.2.7).**
- Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een sartaan + een NSAID + een diureticum.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Candesartan, irbesartan, losartan en valsartan zijn substraten van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica (zie rubriek "Ongewenste effecten"), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van het sartaan en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.
- Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten sartanen voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.
- De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van het sartaan te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.

## Posologie

- Hieronder wordt aangegeven met welke dosis men gewoonlijk start, en tot waar men deze nadien mag verhogen, voor zover goed verdragen.
- Bij renovasculaire hypertensie en wanneer de patiënt reeds op diuretica of zoutarm dieet staat zijn de begin doses lager.
- Voor candesartan, losartan, telmisartan en valsartan moet de dosis verminderd worden bij leverinsufficiëntie.

## 1.8. Antiarritmica

### Plaatsbepaling

- Antiarritmica werken enkel symptomatisch en kunnen aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten. Daarom worden de meeste ritmestoornissen enkel behandeld bij hemodynamische weerslag of indien de aritmie subjectief als hinderlijk wordt ervaren. Voor diverse antiarritmica is in langetermijnstudies bij patiënten met coronairlijden of hartfalen verhoogde mortaliteit vastgesteld.



- Supraventriculaire ritmestoornissen
  - Het gebruik van antiaritmica beperkt zich meestal tot de behandeling van voorkamerfibrillatie en van symptomatische supraventriculaire aritmieën.
  - Bij episodes van acute supraventriculaire tachyritmieën (re-entry-tachycardie) wordt onder monitoring beoogd de episode te onderbreken met adenosine of eventueel een  $\beta$ -blokker of verapamil via intraveneuze injectie (verapamil i.v. alleen beschikbaar via import uit het buitenland (zie Inl.2.2.15.)).
  - Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie, zie *Transparantiefiche "Voorkamerfibrillatie" en Folia december 2012.*
    - Bij de *rate control* benadering, waarbij men de ventrikelfrequentie wil vertragen (zonder herstel van het sinusritme), worden  $\beta$ -blokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten gebruikt, alsook digoxine dat evenwel minder doeltreffend is.
    - Bij de *rhythm control* benadering is er een poging tot herstel van het sinusritme door elektrische of medicamenteuze cardioversie of in toenemende mate ablatie, met daarna antiaritmische onderhoudsbehandeling. Amiodaron is het meest werkzaam voor het behoud van het sinusritme maar heeft veel ongewenste effecten.
    - *Rhythm control* biedt in de meeste gevallen geen voordeel, maar is wel aangewezen als de patiënt last heeft van de voorkamerfibrillatie (palpaties, hartfalen, ...). Er zijn aanwijzingen dat snelle ritmecontrole, bekomen in de eerste maanden na het begin van de VKF-episode, bij bepaalde patiëntengroepen tot betere uitkomsten leidt; lopende studies moeten dit verder uitwijzen.
    - Bijna elke patiënt met voorkamerfibrillatie moet ook anticoagulantia innemen: vitamine K-antagonisten en directe orale anticoagulantia (DOAC's) worden in deze indicatie gebruikt (zie 2.1.2.).
  - Bij paroxysmale voorkamerfibrillatie zonder onderliggende hartaandoening: bij patiënten met weinig frequente, symptomatische episodes is éénmalige orale inname van een antiaritmicum (bv. flecaïnide, propafenon) op het ogenblik van de aanval dikwijls doeltreffend (*pill in the pocket approach*) [zie *Folia september 2007*]; dit laat dikwijls toe spoedopname en hospitalisatie te vermijden. De patiënt moet wel bij een vorige episode succesvol behandeld zijn met hetzelfde geneesmiddel.
  - Bij voorkamerflutter is de medicamenteuze aanpak vergelijkbaar met deze van voorkamerfibrillatie. Antiaritmica zijn bij flutter vaak minder werkzaam en de evidentie voor ablatie is hoog.
  - Ablatie is een therapeutische optie voor de behandeling van verschillende ritmestoornissen waaronder persisterende voorkamerfibrillatie en supraventriculaire re-entry tachycardieën.
  - Geïsoleerde voorkamerextrasystolen behoeven meestal geen behandeling.
- Ventriculaire ritmestoornissen
  - Bij potentieel levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen zoals ventrikeltachycardie, zijn antiaritmica minder doeltreffend dan een implanteerbare defibrillator. Antiaritmica kunnen bij patiënten met een defibrillator geassocieerd worden om het aantal interventies van de defibrillator te verminderen of te vermijden.
  - Ventrikelextrasystolen die geen of weinig symptomen geven, behoeven alleen antiaritmische behandeling als ze de hartfunctie aantasten.

## Contra-indicaties

- Hartfalen en atrioventriculaire geleidingsstoornissen voor de meeste antiaritmica.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), vooral voor amiodaron, disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant.

## Ongewenste effecten

- **De antiaritmica hebben vaak een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Proaritmische effecten met risico van verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*, vooral voor



disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant. Amiodaron veroorzaakt frequent QT-verlenging maar zelden *torsades de pointes*. Voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.

- Negatief inotrop effect voor vele antiaritmica (minder voor amiodaron).
- Verhoging van de stimulatierempel van pacemakers met risico van verlies van capture (waarbij de pacemakerstimulus niet meer gevolgd wordt door een myocardiale contractie), met de meeste antiaritmica.

## Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Amiodaron, disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).

## Bijzondere voorzorgen

- De dosering en de keuze van de antiaritmica zijn afhankelijk van de aard van de aritmie, van de hartfunctie en soms van de lever- of nierfunctie.
- Hypokaliëmie en andere elektrolytenstoornissen kunnen het aritmogeen effect van antiaritmica versterken.
- Gezien de nauwe therapeutisch-toxische marge van de meeste antiaritmica is strikte opvolging nodig, bv. controle van het ECG, plasmaconcentratiebepaling.

### 1.8.1. Antiaritmica bij supraventriculaire aritmieën

- In verband met voorkamerfibrillatie, zie 1.8.
- Adenosine (i.v.) leidt tot kortdurend atrioventriculair blok (enkele seconden); vernakalant (i.v.) verlengt de atriale refractaire periode. Intraveneus verapamil kan ook gebruikt worden (zie 1.6.), maar de intraveneuze vorm is niet meer beschikbaar in België.

#### 1.8.1.1. Adenosine

### Plaatsbepaling

- Zie 1.8.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute aanpak van bepaalde supraventriculaire tachycardieën, o.a. tachycardieën door re-entry (in snelle intraveneuze injectie en onder strikte monitoring).
- Differentiaaldiagnose van bepaalde ritmestoornissen.

### Contra-indicaties

- Astma.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Supraventriculaire ritmestoornissen bij syndroom van Wolff-Parkinson-White.
- *Sick Sinus Syndroom*.
- Ernstige hypotensie, gedecompenseerd hartfalen.

### Ongewenste effecten

- Zie 1.8.
- **Sinusale bradycardie, asystolie en *torsades de pointes* met ventrikelfibrillatie kunnen optreden bij de overgang naar sinusritme.**
- Warmte-opwellingen, pijn op de borst, dyspneu, bronchospasme.



## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd effect van adenosine bij gebruik van dipyridamol: dosisreductie van adenosine is nodig.
- Verminderd effect van adenosine bij associëren met theofylline of coffeïne.

## Bijzondere voorzorgen

- Wegens het risico van ventrikelfibrillatie is gebruik van adenosine in afwezigheid van cardiopulmonale reanimatiemogelijkheden niet te verantwoorden.

### 1.8.1.2. Vernakalant

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8. en Folia december 2016.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Snelle conversie van recent ontstane voorkamerfibrillatie (minder dan 7 dagen) naar sinusritme (voor *rhythm control*, d.w.z. herstel van het sinusritme).

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*
- Ernstige aortastenose.
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 100 mmHg).
- Recent acuut coronair syndroom.
- QT-verlenging (> 440msec).
- Toediening van andere antiaritmica in de laatste 4 uren.

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Bradycardie, hypotensie.
- Paresthesieën.
- **Bij de overgang naar sinusritme kunnen sinusale bradycardie, asystolie en torsades de pointes met ventrikelfibrillatie optreden.**

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Int.6.2.2.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Wegens het verhoogde risico van hypotensie en bradycardie moet vernakalant toegediend worden onder continue cardiale monitoring.

### 1.8.2. Antiaritmica bij ventriculaire aritmieën

Het betreft lidocaïne en fenytoïne. Fenytoïne wordt soms gebruikt als terugvaloptie bij therapieresistente aritmieën en ook bij bepaalde therapieresistente vormen van epilepsie (*zie 10.7.2.5.*). Fenytoïne voor intraveneuze toediening is uit de markt genomen in november 2019. Deze antiaritmica behoren tot de klasse IB volgens Vaughan Williams.

#### 1.8.2.1. Lidocaïne



## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Levensbedreigende ventrikularitmieën (bv. bij myocardische, bij hartchirurgie): in infuus onder monitoring.

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Tremor, excitatie, convulsies.

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Stijging van de plasmaconcentraties van lidocaïne door  $\beta$ -blokkers.
- Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## 1.8.3. Antiaritmica bij supraventriculaire en ventriculaire aritmieën

Het betreft amiodaron, de  $\beta$ -blokkers (*zie 1.5.*), disopyramide, flecaïnide, propafenon en sotalol.

### 1.8.3.1. Amiodaron

Amiodaron behoort tot de klasse III volgens Vaughan Williams. Amiodaron heeft een zeer lange halfwaardetijd.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie en -flutter: voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval. Als laatste optie te gebruiken voor *rate control*.
- Ernstige of subjectief slecht verdragen ventrikularitmieën.

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*
- Schildklierstoornissen.
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Gastro-intestinale stoornissen (nausea, braken, dysgeusie), vooral in het begin van de behandeling.
- Leverstoornissen: stijging van de transaminasen in het begin van de behandeling, zelden acute leveraantasting.
- Verstoring van de schildklierfunctie, hypo- en hyperthyreoïdie (frequent), thyreotoxicose (zelden).
- Fotosensibilisatie en huidpigmentatie.
- Corneaneerslag (reversibel en meestal asymptomatisch).
- Centrale effecten (extrapiramidale stoornissen, slaapstoornissen, nachtmerries).
- Longaantasting (o.a. interstitiële pneumonitis, fibrose, allergische pneumonitis, pleuritis).
- Polyneuropathie.



- QT-verlenging, maar zelden *torsades de pointes* (zie Inl.6.2.2).
- Bradycardie (frequent).
- Intraveneuze toediening: irritatie van de vene.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Amiodaron is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, gezien bij de pasgeborene schildklierafwijkingen en ernstige bradycardie zijn vastgesteld. Gezien amiodaron traag wordt uitgescheiden moet de behandeling meerdere maanden vóór de conceptie worden onderbroken.**

## Interacties

- Zie 1.8.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2).
- Amiodaron is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4, en inhibitor van CYP2C9, CYP2D6 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine, en verhoogd effect van de vitamine K-antagonisten en van de DOAC's.

## Bijzondere voorzorgen

- Amiodaron mag gebruikt worden bij patiënten met hartfalen.
- Bepaling van de schildklierfunctie (TSH en vrij T) en van de levertesten bij het opstarten van de behandeling en verder om de 6 maanden, en regelmatige oftalmologische controle zijn aangewezen.
- Bescherming van de huid tegen UV-stralen.
- Amiodaron wordt na stoppen van de behandeling slechts zeer traag (over maanden) geëlimineerd. Hiermee moet rekening worden gehouden i.v.m. de ongewenste effecten en interacties.

### 1.8.3.2. Disopyramide

Disopyramide behoort tot de klasse IA volgens Vaughan Williams.

## Plaatsbepaling

- Zie 1.8.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van supraventriculaire ritmestoornissen, o.a. *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval bij voorkamerfibrillatie.
- Ernstige of subjectief slecht verdragen ventrikularitmieën.

## Contra-indicaties

- Zie 1.8.
- Deze van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.).

## Ongewenste effecten

- Zie 1.8.
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (zie Inl.6.2.2).
- Anticholinerge ongewenste effecten (zie Inl.6.2.3.).
- Hypotensie en syncope.
- Zelden: hypoglykemie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van disopyramide tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).





- Gebruik van disopyramide is te vermijden tijdens het derde trimester van de zwangerschap wegens mogelijke inductie van weeën.

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Disopyramide is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

### 1.8.3.3. Flecaïnide

Flecaïnide heeft lokaal anesthetische eigenschappen en behoort tot de klasse IC volgens Vaughan Williams.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie en -flutter: voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval.
- Ventrikularitmieën: zelden.

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Tremor, excitatie, convulsies.
- Vertigo, visusstoornissen.

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Flecaïnide is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van flecaïnide tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Niet gebruiken voor asymptomatische of weinig symptomatische ventrikularitmieën na myocardinfarct of in geval van verminderde hartfunctie.
- Voorzichtigheid bij patiënten met coronairlijden en bij het associëren met een  $\beta$ -blokker en, in mindere mate, met amiodaron, digoxine, verapamil en diltiazem (negatief inotroop effect).

### 1.8.3.4. Propafenon

Propafenon heeft lokaal anesthetische eigenschappen en behoort tot de klasse IC volgens Vaughan Williams.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie en -flutter: voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval.
- Ventrikularitmieën: zelden.

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Tremor, excitatie, convulsies.
- Moeheid, gastro-intestinale stoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van propafenon tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Propafenon is een substraat en inhibitor van CYP2D6, een inhibitor van CYP1A2 en inhibitor van P-gp (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine en van de DOAC's.

### 1.8.3.5. Sotalol

Sotalol heeft, naast zijn  $\beta$ -blokkerende eigenschappen, een aantal andere effecten op de cardiale geleiding, namelijk een vertraging van de repolarisatie en een verlenging van de effectieve refractaire periode. Het behoort tot de klasse III volgens Vaughan Williams.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie en -flutter: voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval.
- Ernstige ventrikularitmieën.

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*
- Bradycardie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- De ongewenste effecten van de  $\beta$ -blokkers (*zie 1.5.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Met sotalol is nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap en het is niet bekend of het een nadelig effect heeft op de foetale groei zoals sommige  $\beta$ -blokkers.



- In geval van blootstelling kort voor de bevalling, moet de pasgeborene de eerste 24-48u na de bevalling nauwkeurig geobserveerd worden op symptomen van  $\beta$ -blokkade (bradycardie, hypotensie, hypoglykemie).
- Borstvoeding: sotalol bereikt hoge concentraties in de moedermelk. Het gebruik ervan tijdens de borstvoedingsperiode wordt afgeraden.

## Interacties

- Deze van de  $\beta$ -blokkers (zie 1.5.) en de antiaritmica (zie 1.8.).
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).

## Bijzondere voorzorgen

- **Gezien zijn proaritmische eigenschappen wordt sotalol best niet gebruikt in de klassieke indicaties van de  $\beta$ -blokkers.** Wegens dit aritmogeen risico dient starten van de behandeling of wijzigen van de dosering onder strikte ECG-controle te gebeuren.

## 1.8.4. Atropine en isoprenaline

### 1.8.4.1. Atropine

Atropine is het prototype van de anticholinergica. Atropine voor oftalmologisch gebruik wordt besproken in 16.3.

#### Plaatsbepaling

- Atropine heeft een plaats in de anesthesie en bij sommige cardiale urgenties en intoxicaties.
- Atropine wordt ook gebruikt bij doodsreutel (niet als indicatie vermeld in de SKP) [zie *Folia oktober 2001*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bradycardie met hemodynamische instabiliteit.
- Intoxicatie met cholinesterase-inhibitoren (insectenverdelgers, chemische wapens) en met bradycardiserende geneesmiddelen (zie 20.1.2.4.).
- Premedicatie bij anesthesie.

#### Contra-indicaties

- Deze van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.).

#### Ongewenste effecten

- Deze van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.).

#### Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerge eigenschappen (zie Inl.6.2.3.).

#### Bijzondere voorzorgen

- De tachycardie door atropine kan bij acute cardiale ischemie de ischemie verergeren.

### 1.8.4.2. Isoprenaline

Bij hemodynamisch belangrijke bradycardieën is het plaatsen van een pacemaker dikwijls aangewezen. In sommige omstandigheden kan isoprenaline in intraveneus infuus gebruikt worden.

#### Contra-indicaties

- Tachyaritmie, coronairlijden, ernstige hypertensie.



## 1.9. Hypotensie

### 1.9.1. Middelen bij acute hypotensie

#### Plaatsbepaling

- De behandeling van een acute hypotensieve toestand zoals shock is vanzelfsprekend in de eerste plaats causaal.
- Adrenaline (epinefrine) wordt gebruikt in de cardiopulmonaire resuscitatie zoals bij een hartstilstand en voor de spoedbehandeling van anafylactische shock of van andere ernstige allergische reacties (*zie Inl.7.3.*). Een auto-injector voor intramusculaire toediening is beschikbaar.
- In tegenstelling tot bijvoorbeeld adrenaline, noradrenaline en fenylefrine, heeft efedrine een stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Adrenaline: anafylactische shock, cardiopulmonaire resuscitatie.
- Argipressine: catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock.
- Dobutamine: inotrope ondersteuning, onder andere bij acuut hartfalen, acute hypoperfusie (trauma, heekunde, septische shock, hypovolemie), laag hartdebiet.
- Efedrine en fenylefrine: hypotensie tijdens anesthesie.
- Noradrenaline: acute hypotensie bij acuut myocardinfarct, anafylactische shock, andere shocktoestanden, coma of tijdens heekunde.

#### Ongewenste effecten

- Tachycardie en hypertensie, vooral bij intraveneuze toediening en hoge doses.
- Argipressine: aritmie, perifere ischemie, myocard- of darmischemie, waterintoxicatie.
- Fenylefrine: ook bradycardie.
- Zelden: ernstige lokale ischemie bij accidentele injectie (meestal in een vinger) met de auto-injectoren met adrenaline [*zie Folia februari 2013*].

#### Interacties

- Adrenaline: verminderd antwoord bij associëren met  $\beta$ -blokkers.
- Argipressine: gelijktijdig gebruik van carbamazepine, chloorpropamide, clofibraat, carbamide, fludrocortison of tricyclische antidepressiva verhoogt het risico van waterintoxicatie.
- Efedrine, fenylefrine: gevaar voor ernstige hypertensie-aanval bij gebruik samen met een selectieve MAO-A inhibitor (*zie 10.3.3.*) of met een selectieve MAO-B inhibitor (*zie 10.6.4.*), maar in minder mate dan met de vroeger beschikbare irreversibele, niet-selectieve MAO-inhibitoren.
- Noradrenaline: bloeddrukverhogend effect versterkt door tricyclische antidepressiva en MAO-inhibitoren; bij associëren met niet-selectieve  $\beta$ -blokkers, risico van hypertensie en reflectoire bradycardie ten gevolge van het  $\alpha$ -mimetisch effect.

#### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculair lijden (in het bijzonder hartaritmieën, ischemisch hartlijden, hypertensie), patiënten met hyperthyreoïdie, diabetici en ouderen.
- De auto-injectoren met adrenaline moeten, in tegenstelling tot adrenaline-ampullen, niet in de koelkast bewaard worden. De houdbaarheidsdatum dient regelmatig gecontroleerd te worden (houdbaarheidsduur van 2 jaar of minder, afhankelijk van de specialiteit).



## 1.9.2. Middelen bij chronische hypotensie

### Plaatsbepaling

- Chronische essentiële hypotensie als ziekte-entiteit is controversieel.
- Chronische lage bloeddrukken moeten alleen behandeld worden bij aanwezigheid van storende symptomen.
- Bij jongeren is chronische lage bloeddruk bijna nooit een indicatie tot medicamenteuze behandeling en er bestaat weinig evidentie dat geneesmiddelen enige blijvende verandering brengen in de bloeddrukcijfers of de eventuele symptomatologie.
- Bij de ernstige orthostatische hypotensie die kan gezien worden bij ouderen, bij diabetici en bij sommige neurologische aandoeningen, is er weinig evidentie dat de  $\beta$ - en  $\alpha$ -adrenerge agonist etilefrine doeltreffend is. Bij deze patiënten wordt soms beroep gedaan op mineralocorticoiden (magistrale bereiding, bv. "Gelules met 0,05 mg fludrocortisonacetaat TMF" tot maximaal 0,3 mg per dag). Extra zoutinname en steunkousen kunnen nuttig zijn. Slapen met verhoogd hoofdeinde van het bed wordt aangeraden.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Etilefrine: essentiële of orthostatische hypotensie (zie ook rubriek "Plaatsbepaling")

### Contra-indicaties

- Tachyritmie, ischemisch hartlijden, hartkleplijden, obstructieve cardiomyopathie, ernstige hypertensie.
- Gesloten-hoekglaucoom.
- Prostaathypertrofie.
- Hyperthyreoïdie.

### Ongewenste effecten

- Tachycardie, hypertensie.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Vermindering van de uteroplacentaire bloedvoorziening; prikkelbaarheid en tachycardie bij de foetus.

## 1.10. Arteriële vaatstoornissen

### Plaatsbepaling

- Perifere arteriële vaatstoornissen (claudicatio, trofische letsels) maken een welbepaalde klinische entiteit uit. Dit staat in tegenstelling tot zogenaamde "cerebrovasculaire insufficiëntie", wat een slecht omschreven entiteit is.
- Er is geen bewijs dat deze producten een klinisch relevant effect hebben. Het aantonen van een farmacologisch effect (bijvoorbeeld een toename van het bloeddebiet of een verhoging van de huidtemperatuur) is geen bewijs van klinische doeltreffendheid. De doeltreffendheid kan slechts worden ingeschat door gecontroleerde studies die tonen dat de evolutie van objectiveerbare parameters gunstig wordt beïnvloed, bv. verbetering van de trofische letsels of klinisch relevante verlenging van de loopafstand.
- Men moet rekening houden met de ongewenste effecten en de kostprijs.
- Perifeer arterieel vaatlijden is een belangrijke indicator voor hoog cardiovasculair risico. Deze patiënten hebben een intensieve aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren nodig: rookstop, fysieke oefenprogramma's, bloeddrukcontrole, behandeling met acetylsalicylzuur (zie 2.1.1.1.) en statines (zie 1.12.1.).
- Invasieve benaderingen (stenting, chirurgie) hebben een belangrijke plaats bij ernstig perifeer arterieel



vaatlijden.

- Cinnarizine heeft eigenschappen van calciumantagonisten en van sederende H-antihistaminica. Het wordt, op basis van beperkte evidentie, ook voorgesteld voor de behandeling van vertigo (*zie 17.2.2.*) en de profylaxe van reisziekte en migraine.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Cinnarizine, naftidrofuryl, pentoxifylline: perifere arterieel vaatlijden (*zie ook rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Cinnarizine en piracetam: symptomen van cerebrovasculaire oorsprong (*zie ook rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Cinnarizine: ook behandeling van vertigo, profylaxe van reisziekte en profylaxe van migraine (*zie ook rubriek "Plaatsbepaling"*).

### **Contra-indicaties**

- Pentoxifylline: recente hersenbloeding of retinabloeding, acuut myocardinfarct, ernstige hartaritmieën.
- Piracetam: hersenbloeding, chorea van Huntington.

### **Ongewenste effecten**

- Cinnarizine: sedatie, extrapiramidaal syndroom, depressieve gevoelens, anticholinerge effecten (o.a. monddroogte, obstipatie (*zie Inl.6.2.3.*)).
- Pentoxifylline: warmte-opwellingen, gastro-intestinale stoornissen, bloedingen (vooral huid en slijmvliezen).
- Piracetam: gewichtstoename, nervositeit, hyperactiviteit, slaperigheid, verhoogde bloedingsneiging.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### **Interacties**

- Cinnarizine en piracetam: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Cinnarizine: voorzichtigheid bij patiënten met glaucoom, benigne prostaathypertrofie of urineretentie.
- Pentoxifylline: dosisreductie bij leverinsufficiëntie.

### **Posologie**

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid van deze middelen wordt geen dosering gegeven.

## **1.11. Veno- en capillarotropica**

### **Plaatsbepaling**

- Voor sommige venotrope middelen zijn er gecontroleerde studies die een tijdelijke vermindering van de subjectieve last en van het oedeem suggereren. Bij ernstige last kan een kortdurende behandeling uitgetest worden. Er is geen bewijs van effect op de evolutie van het veneus lijden, noch op het ontstaan van langetermijncomplicaties zoals veneus ulcus. Voor een gunstig effect op de heling van veneuze ulcera of op het voorkómen van recidieven van veneus ulcus is er onvoldoende evidentie uit kwaliteitsvolle studies.
- Maatregelen zoals het dragen van aangepaste steunkousen, het regelmatig bewegen en het vermijden van langdurig rechtstaan, vormen bij veneuze problemen van de onderste ledematen nog steeds de hoeksteen van de behandeling.
- Het gebruik van deze producten bij hemorroïden is weinig onderbouwd.



- Polidocanol wordt gebruikt bij het scleroseren van varices en hemorroïden.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen (zie ook rubriek “Plaatsbepaling”).
- Voor de meeste preparaten ook behandeling van (opstoten van) hemorroïdaal lijden (zie ook rubriek “Plaatsbepaling”).
- Polidocanol: sclerose van varices en hemorroïden.

### **Contra-indicaties**

- Aescine: nierinsufficiëntie (SKP).
- Polidocanol: (antecedenten van) veneuze trombo-embolie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van SKP).

### **Posologie**

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid van deze middelen wordt geen dosering gegeven.

## **1.12. Hypolipemiërende middelen**

### **Plaatsbepaling**

- Het doel van een medicamenteuze aanpak van dyslipidemieën is de preventie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die gepaard gaat met dyslipidemie en niet louter het verlagen van de lipidenwaarden. De behandeling van een dyslipidemie moet gezien worden binnen de aanpak van het totale cardiovasculaire risico. Veranderingen in levensstijl zoals stoppen met roken, voldoende lichaamsbeweging, een evenwichtige voeding en slechts matig gebruik van alcohol zijn essentieel als eerste stap en blijven vanzelfsprekend ook belangrijk als hypolipemiërende middelen worden gebruikt.
- Familiale dyslipidemieën gaan gepaard met een hoog cardiovasculair risico en vergen vrijwel altijd een medicamenteuze therapie.
- In de recentste Europese richtlijnen worden streefwaarden voor LDL-C voorgesteld. Deze zijn gebaseerd op een consensus uitgaande van een synthese van verschillende types studies, niet enkel op basis van gerandomiseerde studies. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de titratie-strategie en de hoogte van eventuele LDL-streefwaarden onderzochten in primaire preventie, en slechts enkele studies in secundaire preventie. In de Europese richtlijnen worden volgende streefwaarden vooropgesteld:
  - bij een laag tot matig globaal risico op hart- en bloedvaatziekten: <math>\leq 100\text{ mg/dL}</math>.
  - bij personen met hoog risico: een LDL-C reductie van minstens 50% en een streefwaarde van <math>\leq 70\text{ mg/dL}</math>.
  - bij patiënten met een sterk verhoogd risico, zowel in primaire als in secundaire preventie: een LDL-C reductie van minstens 50% en een streefwaarde van <math>\leq 55\text{ mg/dL}</math>.
  - bij patiënten met gekende hart- en vaatziekten en met een tweede event binnen de 2 jaar na een eerste event, zou zelfs naar een LDL-C <math>\leq 40\text{ mg/dL}</math> kunnen worden gestreefd.
  - patiënten met diabetes en patiënten met chronische nierinsufficiëntie worden sowieso beschouwd als patiënten met verhoogd of sterk verhoogd cardiovasculair risico.
- Statines: met statines werd in klinische studies een gunstig effect gezien op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en op de totale mortaliteit, met weinig ernstige ongewenste effecten. Statines spelen een belangrijke rol in de cardiovasculaire preventie bij personen met een duidelijk verhoogd totaal cardiovasculair risico, en zeker bij patiënten met gekende cardiovasculaire ziekten (secundaire preventie). Bij personen met een laag totaal cardiovasculair risico is de winst die wordt bekomen in



absolute termen gering en de *Number Needed to Treat* (NNT) dus hoog [zie *Folia juni 2019*].

- Ezetimibe in monotherapie: er zijn geen studies uitgevoerd met morbiditeit of mortaliteit als eindpunt, ook niet bij patiënten met een intolerantie of een contra-indicatie voor statines.
- Statine + ezetimibe: een beperkt gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit werd vastgesteld voor simvastatine + ezetimibe bij patiënten met nierinsufficiëntie (t.o.v. placebo) en bij patiënten met een recent coronair syndroom t.o.v. simvastatine monotherapie, maar er was geen verschil in cardiovasculaire of totale mortaliteit [zie *Folia april 2015, Folia november 2015 en Folia mei 2016*]. Er zijn geen klinische studies die de werkzaamheid en veiligheid van ezetimibe, toegevoegd aan andere statines, onderzochten.
- Fibraten: er werd geen overtuigend effect op de mortaliteit aangetoond met fibraten. Studies met gemfibrozil (niet beschikbaar in België), bezafibraat en fenofibraat hebben in bepaalde risicogroepen een beperkt effect op sommige cardiovasculaire eindpunten aangetoond.
- Anionenuitwisselaars in monotherapie: er bestaan beperkte gegevens uit oudere studies over een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar deze middelen hebben talrijke ongewenste effecten.
- Omega-3-vetzuren: er is geen bewezen effect op de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit noch in primaire, noch in secundaire preventie met de in België beschikbare producten [zie *Folia september 2019*].
- Nicotinezuur en het verwante acipimox (niet meer beschikbaar in België): er werd geen voordeel gezien wanneer nicotinezuur werd geassocieerd aan een statine of aan een statine + ezetimibe. In één studie was er een toename van het aantal cerebrovasculaire accidenten.
- PCSK9-inhibitoren: alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen die binden aan een eiwit dat de afbraak van LDL-receptoren regelt waardoor meer LDL-receptoren beschikbaar komen. In combinatie met statines leiden ze tot een uitgesproken vermindering van de LDL-cholesterolwaarden. Enkel bij patiënten met bewezen atherosclerotische aandoeningen (de overgrote meerderheid na doorgemaakt acuut coronair syndroom), is een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld ten opzichte van monotherapie met een statine. De winst in absolute cijfers was gering, er was geen voordeel op de cardiovasculaire mortaliteit en de studies waren kort. Bij gebrek aan meer langetermijngegevens over hun klinische doeltreffendheid op harde eindpunten en hun ongewenste effecten, lijkt de plaats van de PCSK9-inhibitoren voorlopig zeer beperkt. Een ander probleem is hun zeer hoge prijs. Ze worden voornamelijk overwogen bij bepaalde patiënten met zeer sterk verhoogd cardiovasculair risico, bv. met familiale hypercholesterolemie [zie *Folia oktober 2016, Folia juli 2017 en Folia februari 2019*]. In monotherapie zijn er geen studies met harde eindpunten, ook niet bij patiënten die intolerant zijn tegenover statines, al wordt dit als indicatie in de SKP vermeld.
- Inclisiran is een *small interfering RNA* dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt. Hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot een uitgesproken daling van de LDL-cholesterolwaarden. Studies met cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) en van lange duur ontbreken. De plaats van inclisiran ten opzichte van de andere hypolipemiërende middelen is dus nog onduidelijk [zie *Folia oktober 2021*].
- Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterol synthese. Het vermindert de hepatische LDL-cholesterolproductie. Het is beschikbaar als monopreparaat of in associatie met ezetimibe. De plaats ervan is nog onduidelijk aangezien er enkel bij statine-intolerante patiënten een studie met cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) werd uitgevoerd, waarin een voordeel ten opzichte van placebo kon worden aangetoond. Gegevens op cardiovasculaire eindpunten in andere populaties, rechtstreeks vergelijkende gegevens met andere hypolipemiërende middelen en gegevens op lange termijn ontbreken.
- Preparaten op basis van rodegist-rijst of op basis van oesterzwam worden soms voorgesteld als alternatieve behandeling van hypercholesterolemie. Ze zijn in België vrij te verkrijgen als voedingssupplement. Hun effect op de cholesterolspiegel is te wijten aan de aanwezigheid van monacoline K, een natuurlijk statine (lovastatine). Het is moeilijk te achterhalen hoeveel actief product in deze preparaten aanwezig is en de zuiverheid en veiligheid kunnen betwijfeld worden. Sinds juni 2022 zijn preparaten op basis van rodegist-rijst die 3 mg monacolines of meer per dagdosering bevatten niet





meer toegelaten in Europa. Deze middelen zijn geen alternatief voor de medicamenteuze aanpak van hypercholesterolemie en ze mogen niet gecombineerd worden met statines wegens het risico van overdosering en spiertoxiciteit [zie *Folia juni 2014 en Folia juni 2019*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van hypolipemiërende middelen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### 1.12.1. Statines

De statines inhiberen het 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A reductase (HMG-CoA-reductase). Dit leidt tot een daling van LDL-cholesterol (LDL-C), van het non-HDL-C en van het apolipoproteïne B. Statines beïnvloeden HDL-cholesterol en Lp(a) weinig en verlagen de triglyceriden met 10-20%. Statines hebben ook andere “pleiotrope” effecten op het atherotrombotische proces, maar het relatieve belang van deze effecten ten opzichte van het hypolipemiërend effect is onduidelijk.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.12., en Folia april 2017.*
- Secundaire preventie: studies tonen cardiovasculaire winst met statinetherapie bij alle patiënten met gedocumenteerde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, wat ook hun LDL-C gehalte is.
- Primaire preventie: de plaats van statines in de primaire preventie staat ter discussie. Bij patiënten met een laag cardiovasculair risico is het onzeker of de voordelen opwegen tegen de nadelen. De kosten-effectiviteit is het meest gunstig bij personen met het hoogste cardiovasculaire risico zoals patiënten met familiale hypercholesterolemie, met diabetes, met chronische nierinsufficiëntie, of met een verhoogd totaal cardiovasculair risico, ingeschat met bijvoorbeeld de SCORE2-modellen. Het KCE ontwikkelde hiervoor een decision support tool ([www.statines.kce.be](http://www.statines.kce.be)) [zie *Folia maart 2020*].
- Een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit is bewezen voor alle in België beschikbare statines; een klasse-effect wordt verondersteld. Patiënten kunnen erg verschillend reageren op eenzelfde dosis statine. De diverse statines hebben een verschil in potentie (effect per mg). Met meer potente moleculen (atorvastatine, rosuvastatine) kan men een sterker cholesterolverlagend effect bereiken. Deze potentere moleculen geven meer ongewenste effecten [zie *Folia juli 2015*].
- Er is veel discussie of men statines moet titreren in functie van de LDL-C streefwaarden (‘treat to target’ met intensieve statinebehandeling) of men, zoals in bijna alle gerandomiseerde studies gebeurt, een vaste dosis moet geven. Meerdere observationele studies tonen een voordeel voor titratie, maar dit is nauwelijks onderzocht in gerandomiseerde studies. In secundaire preventie werd in gerandomiseerde studies die standaarddoses van statines vergeleken met intensieve behandeling (potentere statines en/of hogere doses) een beperkte extra winst in morbiditeit vastgesteld in het voordeel van intensieve behandeling. Deze studies waren te klein en hadden onvoldoende power om zich uit te spreken over een effect op de mortaliteit. Er zijn geen gerandomiseerde studies in primaire preventie.
- Indien de cholesterol daling onvoldoende wordt geacht ondanks de maximaal getolereerde dosis, kunnen aan de statines anionenuitwisselaars, fibraten, ezetimibe, PCSK9-inhibitoren, bempedoïnezuur of inclisiran worden geassocieerd. Een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit is vastgesteld voor de combinatie ezetimibe + simvastatine bij patiënten met nierinsufficiëntie of een recent coronair syndroom; er was echter geen verschil in totale en cardiovasculaire mortaliteit, en men moet rekening houden met een toename van de ongewenste effecten [zie *Folia november 2015*]. Ook met de combinatie statine + PCSK9-inhibitor is er na een behandelingsduur van 2-3 jaar een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld bij zeer hoogrisicopatiënten (vooral post-infarct patiënten), zonder effect op de cardiovasculaire mortaliteit; gegevens op langere



termijn ontbreken [zie *Folia juli 2017 en Folia februari 2019*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypercholesterolemie.
- Preventie van cardiovasculaire ziekten.

## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie en verhoogde transaminasen (> 3 keer de bovengrens van de normaalwaarden) (SKP).
- Atorvastatine: op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> wordt atorvastatine als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Rosuvastatine: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Met intensieve lipidenverlagende therapie is een hoger risico van ongewenste effecten aangetoond [zie *Folia juli 2015*].
- Spierklachten: myalgieën, myopathie, zelden leidend tot rhabdomyolyse en nierfalen; dit risico verhoogt bij ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie, en bij associatie met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek “Interacties”).
- Gastro-intestinale stoornissen, matige en vaak voorbijgaande stijging van de transaminasen, zelden hepatitis.
- Beperkte stijging van de incidentie van type 2-diabetes.
- Zelden: polyneuropathie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Interacties

- Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met:
  - andere hypolipemiërende middelen zoals fibraten en bempedoïnezuur
  - colchicine
  - ciclosporine (door inhibitie van de OAT1B1 en OATP1B3 transporters)
  - (neo)macroliden
  - CYP3A4-inhibitoren (voor atorvastatine en simvastatine), CYP2C9-inhibitoren (voor rosuvastatine) of P-gp-inhibitoren (voor atorvastatine).
- Statines kunnen zich binden aan anionenuitwisselaars en moeten daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten door rosuvastatine, en misschien door de andere statines.
- Verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van bepaalde protease-inhibitoren (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) of van roxadustat door inhibitie van de transporter OATP.
- Atorvastatine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).
- Rosuvastatine is een substraat van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, de behandeling tijdelijk stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen.
  - Indien de CK-concentraties minder dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarden bedragen, wordt een onderbreking van 2-4 weken aanbevolen. Bij ongewijzigde klachten mag het oorspronkelijke statine herstart worden en moeten andere oorzaken van de spierklachten overwogen



worden; bij verbetering van de klachten wordt aanbevolen om een ander statine op te starten. Indien hierna de klachten terugkeren, raadt men een derde statine aan in lage dosis of één van de reeds geprobeerde statines in een alternatief doseringsschema (om de andere dag of tweemaal per week).

- Als de CK-concentraties hoger zijn dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarde, wordt na een onderbreking van 6 weken of na normalisatie van de CK-waarden een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis of alternatief doseringsschema aanbevolen.
- Bij klachten die kunnen wijzen op leverlijden, de transaminasen bepalen en de behandeling stoppen indien de transaminasen blijvend meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen. Na normalisatie is een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis te overwegen.
- Hoge doses statines vermijden bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

## Posologie

- De statines worden bij voorkeur 's avonds gegeven, gezien de cholesterolsynthese vooral 's nachts gebeurt; voor atorvastatine en rosuvastatine is dit wegens de lange werkingsduur waarschijnlijk minder belangrijk.
- Men start met een lage dosis om de tolerantie te testen; na een 4-tal weken kan de dosis worden verhoogd. Bij patiënten die een acuut coronair syndroom hebben doorgemaakt, wordt aanbevolen meteen te starten met een hoge dosis. Voor de discussie omtrent streefcijfers voor LDL-C zie rubriek "Plaatsbepaling".
- Hoge doses simvastatine (80 mg per dag) moeten vermeden worden wegens verhoogd risico van rhabdomyolyse [zie *Folia september 2011*].

### 1.12.2. Fibraten

Fibraten zijn agonisten van nucleaire PPAR- $\alpha$  receptoren en moduleren de genexpressie van verschillende enzymen betrokken bij het lipidenmetabolisme. Fibraten doen de triglyceriden sterker dalen dan de statines; in mindere mate dalen ook totaal cholesterol en LDL-cholesterol, terwijl HDL-cholesterol stijgt.

## Plaatsbepaling

- Zie 1.12.
- De in België beschikbare fibraten hebben geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit.
- Meerdere observationele studies suggereren dat een nuchter triglyceridengehalte > 150 mg/dl het cardiovasculaire risico verhoogt, maar het is niet bewezen dat een vermindering van de hypertriglyceridemie door geneesmiddelen een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten.
- Fibraten worden zonder veel bewijs gebruikt in de preventie van pancreatitis bij personen met een sterk verhoogd triglyceridengehalte (> 500-1000 mg/dl nuchter). Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP's.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemieën: bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling aangewezen is en statines niet worden verdragen.
- Hypertriglyceridemie.

## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).
- Galblaasaandoeningen, galstenen inbegrepen.
- Ciprofibrat, fenofibrat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, leverafwijkingen, galsteenvorming, pancreatitis.
- Myalgieën, vooral bij associatie met een statine of in geval van nierinsufficiëntie.



- Verhoging van creatinine en van homocysteïne.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten en van hypoglykemiërende sulfamiden.
- Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met een statine of met colchicine.
- Fibraten kunnen zich binden aan anionenuitwisselaars en moeten daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.

### 1.12.3. Anionenuitwisselaars

De anionenuitwisselaars binden galzouten in de darm, en onderbreken zo hun enterohepatische cyclus. Dit leidt tot een daling van totaal cholesterol en LDL-cholesterol. Bij sommige patiënten stelt men een stijging van de plasmaconcentraties van de triglyceriden vast.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.*
- Er bestaan beperkte gegevens uit oudere klinische studies waarbij met anionenuitwisselaars een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werd aangetoond, maar deze middelen zijn in onbruik wegens de talrijke ongewenste effecten en de beschikbaarheid van alternatieven.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemie bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling aangewezen is en statines niet worden verdragen.
- Jeuk bij obstructie-ictus.
- Diarree door malabsorptie van galzouten.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen (nausea, zeer vaak obstipatie).
- Deficiëntie aan vetoplosbare vitaminen, foliumzuur, calcium en ijzer bij langdurig gebruik van hoge doses.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Interacties

- Binding van sommige geneesmiddelen, o.a. digitalisglycosiden, vitamine K-antagonisten, levothyroxine, orale anticonceptiva en het noodanticonceptivum levonorgestrel [*zie Folia november 2021*], fibraten, statines en ezetimibe, op de anionenuitwisselaars: deze middelen moeten daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.

## Toediening en posologie

- De anionenuitwisselaars zijn beschikbaar als poeder dat in vloeistof moet worden opgelost.
- Deze middelen moeten vóór of gedurende de maaltijd met veel vocht ingenomen worden, bij voorkeur 's morgens.
- De dosis moet geleidelijk worden verhoogd.



#### 1.12.4. Ezetimibe

Ezetimibe inhibeert selectief de intestinale resorptie van cholesterol, wat leidt tot een daling van totaal cholesterol en LDL-cholesterol. Het heeft slechts weinig effect op triglyceriden en op HDL-cholesterol.

##### Plaatsbepaling

- Zie 1.12.
- Er zijn geen studies met ezetimibe in monotherapie met harde klinische eindpunten, ook niet bij patiënten die een statinebehandeling niet verdragen.
- Ezetimibe heeft in combinatie met een statine een beperkt effect op de cardiovasculaire morbiditeit bij sommige risicopatiënten maar geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit [zie *Folia november 2015*].

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemie: in monotherapie bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling van de dyslipidemie aangewezen is en statines niet worden verdragen; in associatie met een statine bij patiënten waarbij een sterkere daling van totaal cholesterol of LDL-cholesterol wordt nagestreefd dan bekomen met de maximaal getolereerde dosis van het statine.
- Secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom, al dan niet vooraf behandeld met een statine (zie rubriek "Plaatsbepaling" in verband met ezetimibe monotherapie).

##### Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

##### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
- Spieraantasting met zelden (meestal in associatie met een statine) rhabdomyolyse [zie *Folia april 2005*].

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

##### Interacties

- Ezetimibe kan zich binden aan anionenuitwisselaars en moet daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.

#### 1.12.5. Omega-3-vetzuren

Hoge doses omega-3-vetzuren (> 2 g/dag) verlagen de VLDL-concentratie en de triglyceriden door een daling van de hepatische synthese van triglyceriden.

##### Plaatsbepaling

- Zie 1.12.
- Enkele oudere studies toonden een beperkt effect in secundaire preventie, maar recentere publicaties tonen geen winst. Eén studie met een in België niet beschikbaar hooggedoseerd eicosapentaenzuurderivaat toont mogelijk wel winst, maar vertoont methodologische tekortkomingen [zie *Folia september 2019*].

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- De specialiteit op basis van omega-3-vetzuren wordt voorgesteld bij bepaalde vormen van



hypertriglyceridemie.

### **Ongewenste effecten**

- Dyspepsie en andere gastro-intestinale stoornissen, matige verhoging van de leverenzymen.
- In sommige studies met hooggedoseerde omega-3-vetzuren werd een toename van de incidentie van voorkamerfibrillatie vastgesteld.
- Zelden: rash, urticaria, bloedingen.

### **Interacties**

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten bij gelijktijdig gebruik met hoge dosissen omega-3-vetzuren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### **1.12.6. PCSK9-inhibitoren**

Alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen die binden aan een eiwit dat de afbraak van LDL-receptoren regelt waardoor meer LDL-receptoren beschikbaar komen.

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 1.12.*
- Er zijn voor monotherapie geen studies met harde eindpunten bij patiënten die intolerant zijn tegenover statines, ook al is dit als indicatie aanvaard in de SKP.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale (voor alirocumab reeds vanaf de leeftijd van 8 jaar) en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:
  - in associatie met een statine of met een statine + andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd;
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Cardiovasculaire preventie bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen:
  - in associatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere hypolipemiërende middelen;
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Evolocumab: ook homozygote familiale hypercholesterolemie, in associatie met andere hypolipemiërende middelen.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

### **Ongewenste effecten**

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Bovenste luchtwegklachten en grieperig beeld.
- Myalgie of artralgie (zeldzaam).
- Zelden vorming van (neutraliserende) antilichamen; de klinische relevantie op lange termijn is niet duidelijk.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### 1.12.7. Inclisiran

Inclisiran is een *small interfering RNA* dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt. Hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot een uitgesproken daling van de LDL-cholesterolwaarden.

#### Plaatsbepaling

- Zie 1.12.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:
  - in associatie met een statine of met een statine + andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd;
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Dit geneesmiddel wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

#### Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### 1.12.8. Bempedoïnezuur

Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterolsynthese. Het vermindert de concentratie van LDL-cholesterol.

#### Plaatsbepaling

- Zie 1.12.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:
  - in associatie met een statine of met een statine en andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Dit geneesmiddel wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

#### Contra-indicaties

- Gelijktijdige toediening van simvastatine in een dosis hoger dan 40 mg.

#### Ongewenste effecten

- Hyperuricemie met risico van jichtaanvallen bij voorbeschikte patiënten.
- Pijn ter hoogte van de ledematen, mogelijk verhoogd risico van peesruptuur.
- Anemie, stijging van de leverenzymen.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Interacties

- Verhoging van de plasmaconcentraties van de statines met risico van myopathie (en rhabdomyolyse).

## Bijzondere voorzorgen

- De leverfunctie van de patiënt moet gecontroleerd worden bij aanvang van de behandeling, en nadien op geregelde tijdstippen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Wanneer de transaminasen meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen, moet de behandeling stopgezet worden.

## 1.12.9. Combinatiepreparaten

### Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen in monotherapie.
- Ezetimibe + statine: toevoegen van ezetimibe aan simvastatine verlaagt ten opzichte van simvastatine alleen in lichte mate de cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met recent coronair syndroom. Er is geen bewezen effect op de cardiovasculaire of totale mortaliteit. Over het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine of rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit).
- Fibraat + statine: er is geen bewijs dat deze combinatie de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit meer verlaagt dan het statine alleen.
- Bempedoïnezuur + ezetimibe: deze associatie lijkt werkzamer dan elk van de afzonderlijke componenten in monotherapie op vlak van reductie van de LDL-cholesterolconcentraties, maar er zijn geen studies beschikbaar op vlak van preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ezetimibe + statine:
  - hypercholesterolemie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico waarbij een sterkere daling van totaal cholesterol of LDL-cholesterol wordt nagestreefd dan deze bereikt met de maximaal getolereerde dosis van een statine alleen.
  - secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom, al dan niet vooraf behandeld met een statine.
- Fenofibraat + pravastatine: gemengde hyperlipidemie bij patiënten met goede regeling van LDL-cholesterol onder pravastatine 40 mg in monotherapie, waarbij een daling van de triglyceriden en een stijging van HDL-cholesterol wordt nagestreefd.
- Bempedoïnezuur + ezetimibe: primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie: in associatie met een statine bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd of in monotherapie in geval van intolerantie of contra-indicatie voor statines.

### Contra-indicaties

- Deze van de verschillende bestanddelen: *zie 1.12.1., 1.12.2., 1.12.4. en 1.12.8.*
- Leverinsufficiëntie (SKP).
- Pravastatine + fenofibraat: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Bempedoïnezuur + ezetimibe: gelijktijdige toediening met een statine bij patiënten met een actieve leveraandoening of aanhoudende verhoging van de leverenzymen.





## Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

- Deze van de verschillende bestanddelen: *zie 1.12.1., 1.12.2., 1.12.4. en 1.12.8.*
- Verhoging van het risico van spiertoxiciteit. Associaties met hoge doses simvastatine (80 mg per dag) moeten vermeden worden wegens verhoogd risico van rhabdomyolyse.
- De associatie bempedoïnezuur + ezetimibe wordt afgeraden in geval van matige leverinsufficiëntie.
- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### 1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie

- Ambrisentan, bosentan en macitentan zijn antagonist van de endothelinereceptoren.
- Sildenafil en tadalafil zijn fosfodiësterase type 5-inhibitoren. Sildenafil en tadalafil worden ook gebruikt bij erectiestoornissen (*zie 7.3.1.*).
- Epoprostenol (*zie 2.1.1.4.*) is een natuurlijk prostaglandine.
- Riociguat stimuleert het oplosbaar guanylaatcyclase.
- Selexipag is een selectieve prostacycline(IP)-receptoragonist.
- Treprostinil is een prostacycline-analoog.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van bepaalde vormen van pulmonale hypertensie, in monotherapie of in onderlinge associatie. De indicatiestelling voor deze middelen gebeurt door de arts-specialist op basis van ernst en oorzaak van de pulmonale hypertensie. We verwijzen naar de SKP voor de specifieke indicaties van de verschillende middelen.

### Contra-indicaties

- Ambrisentan: idiopathische longfibrose, **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Bosentan: **zwangerschap**, leverinsufficiëntie (SKP).
- Macitentan: **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Riociguat: gebruik samen met fosfodiësterase type 5-inhibitoren of nitraten, idiopathische interstitiële pneumonie, **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Selexipag: ernstig coronairlijden, recent myocardinfarct of cerebrovasculair accident, hartfalen, ernstige aritmie, valvulopathie.
- Sildenafil en tadalafil: *zie 7.3.1.*
- Treprostinil: pulmonale hypertensie gerelateerd aan een veno-occlusieve ziekte, ernstige linkerventrikeldisfunctie of gedecompenseerd hartfalen, hartklepdefecten met myocarddisfunctie, coronaire hartziekte, ernstige aritmie, actieve bloeding, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Ambrisentan, bosentan en macitentan: verhoging van de leverenzymen en levertoxiciteit, anemie, oedeem, warmte-opwellingen, nasale congestie.
- Epoprostenol: *zie 2.1.1.4.*
- Iloprost: bloeding, hypotensie, hoest, hoofdpijn.
- Riociguat: hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, oedeem.
- Selexipag: hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen.
- Sildenafil en tadalafil: *zie 7.3.1.*
- Treprostinil: hoofdpijn, vasodilatatie, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, kaakpijn, reacties op de infusieplek, duizeligheid, hypotensie, bloedingen, jeuk, myalgie, artralgie, pijn in de extremiteiten, oedeem.



## Zwangerschap en borstvoeding

- **Ambrisentan, bosentan, macitentan en riociguat zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (teratogeniteit bij het dier) en gedurende de periode van borstvoeding.**
- Epoprostenol, selexipag, sildenafil, tadalafil en treprostinil: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Bosentan: verhoogd risico van levertoxiciteit bij associëren met glibenclamide.
- Ambrisentan is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Bosentan is een substraat en inductor van CYP3A4, en inductor van CYP2C9 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.) met o.a. vermindering van het effect van vitamine K-antagonisten. Een andere belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie (CYP3A4) is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Ambrisentan en bosentan: verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine, een inhibitor van de OATP1B1- en OATP1B3-transporters.
- Macitentan is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Riociguat: gebruik samen met nitraten of fosfodiësterase type 5-inhibitoren is gecontra-indiceerd omwille van verhoogd risico van hypotensie.
- Riociguat is een substraat van CYP2C8, CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Selexipag is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Sildenafil en tadalafil: zie 7.3.1.
- Treprostinil is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.). Verhoogd risico van bloeding bij associëren van treprostinil met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

## 1.14. Alprostadil

Alprostadil is een prostaglandine E.

De specialiteit op basis van alprostadil, bestemd voor intracaverneuze toediening bij erectiestoornissen, wordt vermeld in 7.3.3..

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Tijdelijk openhouden of het opnieuw openen van de ductus arteriosus bij neonaten met bepaalde ductusdependente hartafwijkingen (in afwachting van heelkunde).

## 1.15. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van een hemodynamisch significante patente ductus arteriosus bij preterme pasgeborenen van minder dan 34 weken gestatieleeftijd.

### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).



## 1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie

### Plaatsbepaling

- Dergelijke vaste associaties laten niet toe de dosis van de verschillende actieve bestanddelen aan te passen, maar ze verbeteren mogelijk de therapietrouw. Er is geen evidentie dat hiermee betere resultaten bekomen worden dan met een individuele aanpak van de voornaamste risicofactoren [zie *Folia november 2019*]. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril: secundaire preventie van cardiovasculaire events bij patiënten die onder controle zijn met elk van de bestanddelen.
- Atorvastatine + perindopril: cardiovasculair risicobeheer bij volwassenen die onder controle zijn met elk van de bestanddelen.
- Atorvastatine + perindopril + amlodipine: arteriële hypertensie en/of stabiel coronairlijden (stabiele angina pectoris, postinfarct) bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie, die reeds onder controle zijn met elk van de bestanddelen.

### Contra-indicaties

- *Zie 1.6., 1.7.1., 1.12.1. en 2.1.1.1.*
- Acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Atorvastatine + perindopril + amlodipine: leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.6., 1.7.1., 1.12.1. en 2.1.1.1..*

### Posologie

- Er wordt hieronder geen dosering voorgesteld; voor al deze producten geldt dat de dagdosis in één inname wordt toegediend.



## 2. Bloed en stolling

- 2.1. Antitrombotica
- 2.2. Antihemorragica
- 2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming

### 2.1. Antitrombotica

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- antiaggregantia
- anticoagulantia
- trombolytica.

#### Plaatsbepaling

- Antitrombotica worden gebruikt in de behandeling en in de primaire en/of secundaire preventie van diverse cardiovasculaire problemen. De antiaggregantia interfereren met de plaatjesaggregatie. De anticoagulantia werken in op verschillende niveaus van de stollingscascade.

#### Ongewenste effecten

- **Risico van bloeding met alle antitrombotische middelen.**

#### Bijzondere voorzorgen

- **Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.**
- Preoperatief stoppen van antitrombotica [*zie Folia juni 2011 en Folia april 2016.*]
  - De beslissing om bij ingrepen de inname van antitrombotica te onderbreken, en zo ja, hoelang, hangt af van een aantal factoren:
    - de patiënt en zijn cardiovasculaire risicoprofiel: zijn er bij onderbreking belangrijke risico's van trombo-embolische verwickelingen?
    - het type ingreep:
      - ingrepen met hoog bloedingsrisico zoals bv. amygdalectomie, transurethrale prostatectomie, neurochirurgie of heelkunde t.h.v. het achterste oogsegment
      - ingrepen met laag bloedingsrisico zoals bv. cataractheelkunde, percutane vaatheelkunde, heelkunde voor carpaal tunnel
      - tandheelkundige ingrepen: de meeste ingrepen gaan gepaard met een zeer beperkt bloedingsrisico en kunnen uitgevoerd worden zonder of met minimale aanpassingen aan de antitrombotische behandeling, mits er preventief en periprocedureel voldoende maatregelen ter preventie en beperking van bloeding genomen worden.
  - Voor de verschillende antitrombotica kunnen volgende aanbevelingen worden gegeven (bron: *ACCP-richtlijnen, aanbevelingen UZGent en richtlijn Kennisinstituut Mondzorg*).
    - *Acetylsalicylzuur*
      - Patiënten met een laag cardiovasculair risico: acetylsalicylzuur stoppen 5-7 dagen vóór de ingreep.
      - Patiënten met een hoog cardiovasculair risico: acetylsalicylzuur niet systematisch stoppen:
        - bij ingrepen met laag bloedingsrisico de inname niet stoppen;
        - bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico: acetylsalicylzuur stoppen 5-7 dagen vóór de ingreep.
      - Er is onvoldoende onderbouwing om tijdelijke overschakeling naar heparine aan te bevelen.
      - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.



- *P2Y-receptorantagonisten (al dan niet in associatie met acetylsalicylzuur)*
  - Bij hoog tromboserisico (eerste 3-6 maanden na een acuut coronair syndroom of stentplaatsing) worden enkel levensnoodzakelijke ingrepen uitgevoerd, waarbij de antitrombotische medicatie wordt verdergezet, tenzij bij hoog bloedingsrisico.
  - In andere gevallen kan de toediening van de P2Y-receptorantagonisten tijdelijk onderbroken worden, maar wordt de antitrombotische behandeling wel voortgezet met acetylsalicylzuur. Voorafgaand overleg met de cardioloog is sterk aanbevolen.
  - Indien men beslist de toediening van de P2Y-receptorantagonist te onderbreken, clopidogrel 5 dagen, prasugrel minstens 7 dagen en ticagrelor minstens 3 dagen vóór electieve chirurgie stoppen; ticlopidine 10 dagen ervoor.
  - Er is onvoldoende onderbouwing om tijdelijke overschakeling naar heparine aan te bevelen.
  - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
- *Heparines (alle types)*
  - Ingrepen met laag bloedingsrisico: heparine niet stoppen.
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico: het al of niet onderbreken van heparine hangt af van de indicatie van de heparinebehandeling en moet in overleg met de behandelende arts gebeuren.
  - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
- *Vitamine K-antagonisten*
  - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de vitamine K-antagonist niet stoppen.
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en hoog trombo-embolisch risico: de vitamine K-antagonist stoppen en tijdelijk vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht (overbrugging of 'bridging').
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en gering trombo-embolisch risico: de vitamine K-antagonist stoppen zonder vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht.
  - Indien de behandeling met een vitamine K-antagonist onderbroken wordt:
    - acenocoumarol 2-4 dagen voor de ingreep stoppen.
    - fenprocoumon 7-10 dagen voor de ingreep stoppen.
    - warfarine 5 dagen voor de ingreep stoppen.
    - vitamine K-antagonist herstarten 24 uur na de ingreep.
  - Indien overbrugd wordt met heparine met laag moleculair gewicht:
    - LMWH 3 dagen voor de ingreep opstarten in therapeutische dosis.
    - laatste dosis (halve dagdosis) ten laatste 24 uur voor de ingreep geven.
    - heparine 12-24 uur na de ingreep herstarten (of later bij hoog bloedingsrisico).
    - heparines doorgeven tot de therapeutische INR weer bereikt is.
- *Directe orale anticoagulantia*
  - Inhibitoren van factor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):
    - Voor de meeste tandheelkundige ingrepen is het niet nodig de inname te onderbreken; eventueel kan overwogen worden de inname op de ochtend van de ingreep over te slaan.
    - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de inname 24 uur vóór de ingreep stoppen.
    - Ingrepen met hoog bloedingsrisico: de inname 48 uur vóór de ingreep stoppen (ongeacht de nierfunctie).
  - Inhibitor van trombine (dabigatran):
    - Voor de meeste tandheelkundige ingrepen is het niet nodig de inname te onderbreken; eventueel kan overwogen worden de inname op de ochtend van de ingreep over te slaan.
    - Gezien de belangrijke klaring via de nieren varieert het moment van stoppen naargelang de nierfunctie en het bloedingsrisico van de ingreep (van 24 uur voor de ingreep bij normale nierfunctie en laag bloedingsrisico tot 4 dagen voor de ingreep bij ernstige



nierinsufficiëntie en hoog bloedingsrisico, zie SKP).

- Geen tijdelijke vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht.
- Herstarten 24 uur (laag bloedingsrisico) tot 48 uur (hoog bloedingsrisico) na de ingreep.

### 2.1.1. Antiaggregantia

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- acetylsalicylzuur
- de thiënopyridines (clopidogrel, prasugrel en ticlodipine)
- de reversibele P2Y-receptorantagonisten (cangrelor, ticagrelor)
- dipyridamol
- epoprostenol
- de antagonist van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren (eptifibatide, tirofiban).

#### 2.1.1.1. Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur is een irreversibele inhibitor van cyclo-oxygenase en verhindert zo de aanmaak van tromboxaan A<sub>2</sub>, waardoor de plaatjesaggregatie wordt geremd.

Enkel de preparaten op basis van acetylsalicylzuur die als antiaggregantia worden aangewend, worden hier vermeld; preparaten die koorts en pijn als indicatie hebben, worden vermeld in 8.2.2.

#### Plaatsbepaling

- *Acute fase* van acuut coronair syndroom, TIA of licht CVA en, na uitsluiten van een bloeding, van ernstig CVA: acetylsalicylzuur (bij voorkeur in oplosbare vorm; bij gebruik van maagsapresistente tabletten, deze laten stukbijten) wordt zo snel mogelijk toegediend in een eenmalige ladingsdosis van 160-325 mg, gevolgd door 80-100 mg per dag, al dan niet in associatie met een P2Y-receptorantagonist (zie 2.1.1.2.)
- *Secondaire* cardiovasculaire preventie na myocardinfarct of cerebrovasculair accident:
  - acetylsalicylzuur (80-100 mg per dag, meestal in de maagsapresistente vorm) is het best onderbouwd
  - na myocardinfarct wordt hieraan meestal gedurende 12 maanden een P2Y-receptorantagonist geassocieerd (zie 2.1.1.2.)
  - na coronaire stenting wordt hieraan gedurende 3 tot 6 maanden een P2Y-receptorantagonist geassocieerd (zie 2.1.1.2.)
  - na een TIA of mineur CVA wordt hieraan soms in de eerste weken een P2Y-receptorantagonist geassocieerd (zie 2.1.1.2.).
- In *primaire* cardiovasculaire preventie toonden verschillende grote RCT's dat acetylsalicylzuur geen plaats heeft, ook niet bij diabetespatiënten [zie *Folia april 2019*].
- *Preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie*: het nut van monotherapie met acetylsalicylzuur bij laagrisicopatiënten wordt sterk betwijfeld en in de meest recente richtlijnen niet meer aangeraden. De combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is minder werkzaam dan de orale anticoagulantia en gaat gepaard met een even hoog bloedingsrisico. Bij voorkamerfibrillatie wordt het dus enkel gebruikt wanneer orale anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn bij patiënten met een laag bloedingsrisico.
- *Pijnstilling en koortswering*: de plaats van acetylsalicylzuur is heel beperkt. De risico-batenverhouding in deze indicaties is minder gunstig dan deze van paracetamol (zie 8.1.).
- Bij zwangere vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie wordt acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg p.d.) preventief gebruikt (zie rubriek "*Zwangerschap en borstvoeding*"). Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acuut myocardinfarct en instabiele angor.
- Acuut ischemisch cerebrovasculair accident bevestigd door beeldvorming.



- Secundaire preventie bij volgende patiëntengroepen:
  - patiënten met stabiele angor;
  - patiënten met vroeger doorgemaakt myocardinfarct;
  - patiënten met vroeger doorgemaakt TIA of ischemisch CVA;
  - patiënten met perifere vaatlijden;
  - patiënten die coronaire of perifere angioplastie of revascularisatiechirurgie hebben ondergaan.

## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- (Voorgeschiedenis van) gastro-duodenaal ulcus.
- Overgevoeligheid aan salicylaten of andere NSAID's (kruisovergevoeligheid mogelijk).
- Kinderen onder de 12 jaar met virale infectie (vooral influenza en varicella).
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (hoge doses) (SKP).

## Ongewenste effecten

- Bloeding: ook met laaggedoseerd acetylsalicylzuur kunnen bloedingsproblemen zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of centrale bloedingen optreden, soms reeds na een éénmalige dosis.
- Lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; dit risico is geringer met oplosbare acetylsalicylzuurpreparaten en maagsapresistente vormen. Maagbescherming met een PPI wordt voorgesteld bij personen ouder dan 80 jaar en bij risicopatiënten (zie 3.1).
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij patiënten met astma en nasale poliepen; er is kruisovergevoeligheid met de NSAID's.
- Mogelijk risico van syndroom van Reye [zie *Folia maart 2003* en *Folia september 2003*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Acetylsalicylzuur wordt best vermeden tijdens de zwangerschap:**
  - **Eerste trimester: vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij gebruik van hoge doses.**
  - **Derde trimester: risico van verlengde zwangerschap en arbeid, en van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus bij chronisch gebruik van hoge doses.**
  - **Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**
- Gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester kan nuttig zijn bij vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie; er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen [zie *Folia april 2016*].
- Borstvoeding: er zijn geen gegevens met lage doses; gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding, bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's (inclusief de COX-2-selectieve), SSRI's of serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. Het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's verdwijnt grotendeels bij associatie met acetylsalicylzuur.
- Associëren van acetylsalicylzuur en NSAID's (indometacine, ibuprofen, naproxen): vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Bij ibuprofen zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen behouden blijven door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.
- Associëren van (vooral hoge doses van) acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt in hoge doses. Bij patiënten met normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaatotoxiciteit door deze interactie zeer laag.



## Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Meer kans op bloeding en gastro-intestinale letsels bij gebruik van acetylsalicylzuur in geval van chronisch of overmatig alcoholgebruik

## Posologie

- Acut coronair syndroom (acut myocardinfarct en instabiele angor): 160 à 325 mg zo vlug mogelijk na de eerste symptomen en bij voorkeur in een oplosbare vorm, nadien overgaan tot secundaire preventie (80 à 100 mg p.d.).
- Acute fase van het ischemisch cerebrovasculair accident (na uitsluiten van cerebrale bloeding): eerste dosis van 160 à 325 mg, gevolgd door 80 à 100 mg per dag.
- Preventie: 80 à 100 mg per dag.

### 2.1.1.2. P2Y-receptorantagonisten

#### 2.1.1.2.1. Thiënopyridines

Clopidogrel, prasugrel en ticlopidine zijn irreversibele P2Y-receptorantagonisten die interfereren met de plaatjesactivatie. Clopidogrel en prasugrel zijn prodrugs die in de lever omgezet worden tot een actieve metaboliet.

#### Plaatsbepaling

- Clopidogrel in monotherapie wordt in de secundaire cardiovasculaire preventie enkel gebruikt wanneer acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, maar werd niet specifiek bestudeerd in deze populaties.
- Clopidogrel en prasugrel hebben een plaats in de acute fase van een coronair syndroom.
- Clopidogrel en prasugrel hebben in combinatie met acetylsalicylzuur een plaats na stenting (3-6 maanden) en na acut coronair syndroom (meestal 12 maanden). Na deze termijn is er geen bewijs dat het toegenomen bloedingsrisico opweegt tegen de mogelijke winst. Er is geen bewijs dat de risicobatenbalans van prasugrel beter is dan die van clopidogrel (prasugrel is doeltreffender dan clopidogrel, maar gaat gepaard met een hoger bloedingsrisico) [zie *Folia januari 2016*].
- Clopidogrel + acetylsalicylzuur wordt voorgesteld in de periode kort na een doorgemaakt TIA of mineur CVA [zie *Folia juli 2019*].
- Voor de preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie is de combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur minder werkzaam dan de orale anticoagulantia en gaat gepaard met een even hoog bloedingsrisico. Ze wordt dus enkel gebruikt bij voorkamerfibrillatie wanneer orale anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn bij patiënten met een laag bloedingsrisico.
- Ticlopidine heeft slechts een zeer beperkte plaats, o.a. wegens zijn hematologische ongewenste effecten.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Clopidogrel:
  - in monotherapie (zie rubriek "Plaatsbepaling"):
    - na een myocardinfarct;
    - na een ischemisch cerebrovasculair accident;
    - bij patiënten die lijden aan een perifere arteriële aandoening.
  - in associatie met acetylsalicylzuur:
    - acut coronair syndroom;





- na electieve PTCA;
- de eerste 3 weken na TIA of mineur CVA;
- bij voorkamerfibrillatie: preventie van arteriële trombo-embolische events bij patiënten met laag bloedingsrisico die niet kunnen behandeld worden met orale anticoagulantia (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Prasugrel (altijd in associatie met acetylsalicylzuur): acuut coronair syndroom met percutane coronaire angioplastie.
- Ticlopidine: preventie van arteriële trombo-embolische events bij bv. coronaire en perifere angioplastie, en sommige types hemodialyse (zie rubriek "Plaatsbepaling").

## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Prasugrel: ook antecedenten van CVA of TIA.
- Ticlopidine: ook antecedenten van leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, trombocytopenische purpura.
- Clopidogrel, prasugrel: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP). Clopidogrel wordt op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

- Bloeding (groter risico met prasugrel dan met clopidogrel).
- Hematologische toxiciteit, vooral met ticlopidine, minder met clopidogrel en prasugrel: beenmergdepressie (vooral neutropenie), trombotische trombocytopenische purpura.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van thiënoprydines met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Clopidogrel (prodrug) is een substraat van CYP2C19, CYP3A4 en P-gp, en een inhibitor van CYP2B6 en CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.). De omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet kan geremd worden door protonpompinhibitoren (vooral omeprazol, esomeprazol en in mindere mate lansoprazol), met vermindering van het antiaggregerend effect en verhoogd risico van cardiovasculaire events. Als het samen geven van clopidogrel met een PPI essentieel is, lijkt het voorzichtiger omeprazol en esomeprazol te vermijden.
- Ticlopidine is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 en een inhibitor van CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Clopidogrel is een prodrug die gedeeltelijk via CYP2C19 omgezet wordt naar een actieve metaboliet. Bij patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme (door CYP2C19-polymorfisme) wordt minder actieve metaboliet gevormd en kan het effect op de plaatjesfunctie verminderd zijn.
- Ticlopidine: regelmatige controle van het bloedbeeld is nodig.

### 2.1.1.2.2. Reversibele P2Y-receptorantagonisten

Cangrelor en ticagrelor zijn antiaggregantia, chemisch verwant aan adenosine. Het zijn directe (geen prodrugs) en reversibele P2Y-receptorantagonisten.



## Plaatsbepaling

- De plaats van ticagrelor ten opzichte van de andere antiaggregantia gebruikt bij coronairlijden, is niet duidelijk. Het werd vooral bestudeerd bij acuut coronair syndroom met stenting.
- Cangrelor wordt intraveneus toegediend en is dus een alternatief voor de perorale P2Y-receptorantagonisten wanneer perorale toediening onmogelijk is, maar heeft daarnaast geen duidelijke meerwaarde ten opzichte van clopidogrel: cangrelor is niet doeltreffender en het is veel duurder [zie *Folia maart 2019*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Cangrelor: verminderen van trombotische cardiovasculaire events tijdens percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur, bij patiënten die vóór deze interventie geen orale P2Y-receptorantagonist kregen toegediend en bij wie de orale toediening ervan niet mogelijk of niet wenselijk is.
- Ticagrelor: preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen, altijd in associatie met acetylsalicylzuur bij patiënten
  - met acuut coronair syndroom;
  - met myocardinfarct in de voorgeschiedenis en verhoogd trombo-embolisch risico.

## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Cangrelor: ook antecedent van CVA of TIA.
- Ticagrelor: ook antecedenten van intracranieële bloeding en ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Bloeding (groter risico dan met clopidogrel).
- Dyspneu.
- Hartgeleidingsstoornissen (met ventriculaire pauzes, vooral bij de start van de behandeling).
- Zelden: overgevoelighedsreacties.
- Ticagrelor: ook hoofdpijn, hyperuricemie.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Cangrelor mag niet gelijktijdig met clopidogrel toegediend worden omdat cangrelor het antiaggregerend effect van clopidogrel vermindert.
- Ticagrelor is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en een substraat en inhibitor van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risico van bradycardie en bij patiënten met astma of COPD.

### 2.1.1.3. Dipyridamol

Dipyridamol verhindert de heropname van adenosine in de bloedplaatjes en remt zo de plaatjesaggregatie. Dipyridamol is niet meer beschikbaar sinds november 2022.



## Plaatsbepaling

- Voor dipyridamol in monotherapie is de evidentie van doeltreffendheid in de cardiovasculaire preventie zeer zwak.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van trombo-embolische complicaties bij klepprothesen, in combinatie met een vitamine K-antagonist.

## Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Gastro-intestinale klachten, hoofdpijn, warmte-opwellingen, hypotensie.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van dipyridamol met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd effect van adenosine door dipyridamol: dosisreductie van adenosine is nodig.

## Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.

### 2.1.1.4. Epoprostenol

Epoprostenol is een natuurlijk prostaglandine (PGI<sub>2</sub>), een type prostaglandine dat wordt gevormd in de vaatwand. Het heeft in tegenstelling tot andere prostaglandines, een krachtige dosisafhankelijke trombocytenuitremmende en vasodilaterende werking.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bij hemodialyse, in noodsituaties, wanneer het gebruik van heparine gepaard zou gaan met een te hoog bloedingsrisico of gecontra-indiceerd is.
- Pulmonale hypertensie.

## Contra-indicaties

- Ernstige linkerventrikeldisfunctie.

## Ongewenste effecten

- Bloeding, trombocytopenie.
- Warmte-opwellingen, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, pijn ter hoogte van de kaak.
- Hypotensie, brady- en tachycardie.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van epoprostenol met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

### 2.1.1.5. Antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren

Eptifibatide en tirofiban zijn antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren die een rol spelen bij de bloedplaatjesaggregatie.



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Vroegtijdige behandeling bij patiënten met instabiele angor en infarct zonder ST-elevatie ter preventie van ontwikkeling van infarct.

## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Eptifibatide: ook ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

## 2.1.2. Anticoagulantia

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- de orale anticoagulantia:
  - vitamine K-antagonisten
  - directe orale anticoagulantia (DOAC's)
- de parenterale anticoagulantia:
  - heparines: niet gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en heparinoïden
  - bivalirudine
  - fondaparinux
  - proteïne C
  - antitrombine.

## Plaatsbepaling

- De voordelen van een antistollingsbehandeling moeten altijd afgewogen worden tegen het bloedingsrisico.
- *Preventie en behandeling van arteriële trombo-embolie:*
  - Behandeling in de acute fase van een acuut coronair syndroom (bepaalde parenterale anticoagulantia).
  - Preventie bij klepprothesen en hartkleplijden: bij mechanische hartklepprothesen en matig ernstige tot ernstige mitraalstenose zijn DOAC's gecontra-indiceerd en blijven vitamine K-antagonisten de enige optie. In de eerste 3 maanden na plaatsing van een bioprothetische klep is onduidelijk of DOAC's even goed beschermen als vitamine K-antagonisten. Bij patiënten met kleplijden anders dan mitraalstenose of meer dan 3 maanden na de plaatsing van een bioprothetische klep worden de DOAC's in de meest recente richtlijnen wel gezien als een goed alternatief voor vitamine K-antagonisten indien er een indicatie is voor een anticoagulerende behandeling.
  - Preventie bij patiënten met voorkamerfibrillatie: bij voorkamerfibrillatie (VKF) is de antitrombotische benadering minstens even belangrijk als de benadering van het ritmeprobleem (*zie 1.8*). Vitamine K-antagonisten en DOAC's kunnen gebruikt worden, met vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid [*zie Folia januari 2020*]. Bij sommige patiënten met een laag tromboserisico kan de antitrombotische behandeling evenwel achterwege gelaten worden omdat de voordelen ervan niet opwegen tegen de nadelen. Om het tromboserisico in te schatten bij VKF bestaan verschillende schalen waaronder het



veel gebruikte CHADS-VASc [zie *Folia maart 2012*]; voor het bloedingsrisico wordt vaak de HAS-BLED schaal gebruikt.

- Bij *preventie van diepe veneuze trombose* worden heparines met laag moleculair gewicht, vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia (DOAC's) gegeven. Het nut van anticoagulatie staat vast bij de preventie in hoogrisicosituaties (bv. majeure orthopedische, abdominale of pelvische chirurgie). Voor wat betreft preventie bij minder risicovolle situaties (bv. bedlegerige patiënten) moet een risico-batenafweging gemaakt worden.
- Bij *behandeling van diepe veneuze trombose en longembool* worden initieel heparines met laag moleculair gewicht of directe orale anticoagulantia (DOAC's) gegeven: hun werkzaamheid en veiligheid zijn vergelijkbaar. Enkel de DOAC's apixaban en rivaroxaban zijn in deze indicatie onderzocht als initiële behandeling; dabigatran en edoxaban werden enkel onderzocht na een initiële behandeling met LMWH's. Voortzetting van de behandeling gedurende enkele maanden gebeurt met vitamine K-antagonisten of DOAC's. In sommige gevallen (contra-indicaties voor vitamine K-antagonisten én DOAC's, zwangerschap, patiënten met kanker) kan de behandeling ook worden voortgezet met LMWH's.
- Het niet kunnen monitoren van een behandeling met DOAC's (vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie), het ontbreken van een antidotum voor sommige en de veel hogere kostprijs moeten afgewogen worden tegen het grotere gebruiksgemak van de DOAC's vergeleken met vitamine K-antagonisten [zie *Folia januari 2017 en Folia januari 2020*].
- Niet-gefractioneerde (klassieke) heparine wordt nog gebruikt voor acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie).
- De plaats van danaparöide, fondaparinux en bivaluridine is beperkt tot acute situaties of bij patiënten waarbij de gangbare therapie niet geschikt is.

### 2.1.2.1. Orale anticoagulantia

#### 2.1.2.1.1. Vitamine K-antagonisten

De vitamine K-antagonisten (coumarine-anticoagulantia) inhiberen t.h.v. de lever de synthese van de stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX en X, en van de stollingsinhibitoren proteïne C en proteïne S.

##### **Tabel 2a. INVLOED VAN GENEESMIDDELEN OP HET EFFECT VAN DE VITAMINE K-ANTAGONISTEN**

De meeste informatie is afkomstig van observaties met warfarine, maar er wordt verondersteld dat de waarschuwing ook geldt voor de andere vitamine K-antagonisten. Wanneer hieronder een klasse wordt vermeld, worden de geneesmiddelen behorend tot deze klasse niet apart vermeld.

##### TOENAME OF DALING VAN HET EFFECT

Werd beschreven met volgende middelen en klassen:

- *Antitumorale middelen* (zie [www.cancer-druginteractions.org](http://www.cancer-druginteractions.org))
- Fenytoïne
- *Middelen bij chronische hepatitis C* (zie [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org))
- *Middelen tegen retrovirussen (HIV)* (zie [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org))

##### TOENAME VAN HET EFFECT

Werd beschreven met volgende middelen en klassen:

- Acetylsalicylzuur
- Amiodaron
- *Androgenen en anabole steroïden*
- *Antibiotica*
- *Andere antitrombotica (antiaggregantia, anticoagulantia, trombolytica)*
- Capecitabine
- *Cefalosporines (vooral cefazoline)*
- Cimetidine
- *Corticosteroïden (vooral bij systemisch gebruik van hoge doses)*



- Co-trimoxazol
- Deferasirox
- Disulfiram
- *Fibraten*
- Fluconazol
- Fluorouracil
- Itraconazol
- Leflunomide
- Levothyroxine
- Metronidazol (wellicht ook met ornidazol)
- Miconazol (alle toedieningsvormen)
- Noscapine
- *NSAID's*
- Omega-3-vetzuren (vooral hoge doses)
- Orlistat
- Piroxicam
- Propafenon
- *SSRI's en SNRI's*
- *Statines (vooral rosuvastatine)*
- Sulfamethoxazol
- Tamoxifen
- Tegafur
- Tibolon
- Voriconazol
- Vortioxetine

#### DALING VAN HET EFFECT

Werd beschreven met volgende middelen:

- Aprepitant
- Azathioprine
- Bosentan
- Carbamazepine
- Colestyramine
- Enzalutamide
- Fenobarbital
- Fosaprepitant
- Letermovir
- Mercaptopurine
- Primidon
- Propylthiouracil
- Rifampicine (mogelijk ook met rifabutine, rifamycine en rifaximine)
- Sigarettenrook
- Sint-janskruid
- Teriflunomide
- Thiamazol
- Vitamine K

### Plaatsbepaling

- *Zie 2.1.2.*
- De vitamine K-antagonisten blijven de enige optie bij mechanische kleprothesen, in de eerste 3



maanden na plaatsing van een bioprothetische klep en bij patiënten met VKF met matig tot ernstige mitraalstenose. Ook bij patiënten met antifosfolipidensyndroom zijn ze de enige optie.

- De vitamine K-antagonisten blijven eveneens een goed onderbouwde behandeling bij heel wat patiënten wanneer langdurige orale anticoagulatie gewenst is [*Folia januari 2017 en Folia januari 2020*]. De verlenging van de protrombinetijd is een maat voor het effect van vitamine K-antagonisten, en wordt uitgedrukt als *International Normalized Ratio* (INR).
- De vitamine K-antagonisten beschikbaar in België zijn acenocoumarol (halfwaardetijd van 8 uur, overeenkomend met een antistolling van 48 uur na de laatste inname), warfarine (halfwaardetijd van 20 à 60 uur, overeenkomend met een antistolling van 2 à 5 dagen na de laatste inname) en fenprocoumon (halfwaardetijd van 140 à 160 uur, overeenkomend met een antistolling van 1 à 2 weken na de laatste inname).
- De vitamine K-antagonisten met lange halfwaardetijd geven een meer stabiele anticoagulatie.
- Warfarine is de best bestudeerde vitamine K-antagonist.
- Dikwijls worden vitamine K-antagonisten reeds gestart tijdens de heparinetherapie, en wordt heparine gedurende enkele dagen voortgezet tot de gewenste INR is bereikt.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van trombo-embolische aandoeningen, zoals bij diepe veneuze trombose en longembolus, aansluitend op de initiële behandeling met heparine.
- Hartkleprothesen.
- Voorkamerfibrillatie: in secundaire preventie (na doorgemaakt TIA of CVA), en bij de meeste patiënten ook in primaire preventie [*zie Transparantiefiche "Voorkamerfibrillatie" en Folia januari 2017*].

### Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Diabetische retinopathie.
- **Zwangerschap (vooral eerste trimester en einde van de zwangerschap).**
- Acenocoumarol en warfarine: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- **De vitamine K-antagonisten zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Bloeding.
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: huidnecrose, allergische reacties.

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Tijdens de zwangerschap zijn vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester (teratogeen effect) en op het einde van de zwangerschap (verhoogd risico van bloedingen bij de moeder en de pasgeborene).** Voor de meeste indicaties heeft overschakelen naar heparines met laag moleculair gewicht de voorkeur, maar als tromboprophylaxe bij vrouwen met kunsthartkleppen zijn deze onvoldoende onderzocht. Op strikte indicatie (vrouwen met kunsthartkleppen) kunnen vitamine K-antagonisten gedurende de hele zwangerschap voortgezet worden; volgens sommige bronnen gaat de voorkeur dan uit naar acenocoumarol.
- Vrouwen van vruchtbare leeftijd die behandeld worden met een vitamine K-antagonist, moeten adequate anticonceptie gebruiken. Bij kinderwens moet dit ruim op voorhand met de behandelende artsen besproken worden zodat een zwangerschapsplan kan opgesteld worden waarin de modaliteiten en timing van het al dan niet overschakelen naar LMWH's en een strikte follow up worden vastgelegd.



## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van vitamine K-antagonisten met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Bepaalde geneesmiddelen, middelen op basis van planten en voedingsmiddelen kunnen het anticoagulerend effect van de vitamine K-antagonisten beïnvloeden door farmacodynamische of farmacokinetische mechanismen (dit laatste vooral door invloed op hun afbraak).
- De farmacodynamische interacties gelden voor de drie beschikbare vitamine K-antagonisten. De farmacokinetische interacties gelden zeker voor warfarine, dat best bestudeerd is, maar waarschijnlijk ook voor acenocoumarol en fenprocoumon.
- De voornaamste interacties worden vermeld in *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*
- Bij associëren van eender welk geneesmiddel is voorzichtigheid geboden. Meer frequente meting van de INR nodig, zeker bij associëren van een geneesmiddel vermeld in *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*
- De vitamine K-antagonisten zijn substraten van CYP2C9; warfarine is daarnaast ook een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Het streefcijfer bij de meeste indicaties is een INR 2 tot 3, bij sommige mechanische hartkleppen 2,5 tot 3,5 [*zie Folia februari 2009*]. De dosering moet aangepast worden in functie van de INR.
- Bij elke wijziging in de behandeling (zeker bij toevoegen of stoppen van een geneesmiddel vermeld in *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*) bij een patiënt behandeld met een vitamine K-antagonist, moet de INR binnen korte termijn gecontroleerd worden.
- Ouderen zijn gevoeliger voor de vitamine K-antagonisten en het is bij hen moeilijker een stabiele INR te bereiken.
- Bij afwezigheid van leverlijden lijkt beperkt of matig drinken van alcohol het effect van de vitamine K-antagonisten niet te beïnvloeden. Bij chronische, overmatige drinkers kunnen hoger dan verwachte doses vitamine K-antagonist nodig zijn (snellere afbraak in de lever). Bij occasioneel overmatig drinken (binge-drinken) zijn uitgesproken schommelingen in de INR beschreven, zeker bij patiënten met leverinsufficiëntie.
- Sommige patiënten zijn op genetische basis extra gevoelig voor warfarine.
- **Overdosering:**
  - bij INR < 5,0 zonder significante bloeding: de weekdosis verminderen met 10 à 20% (INR-controle na 1 week);
  - bij INR tussen 5,0 en 9,0 zonder significante bloeding:
    - bij gering bloedingsrisico: 1 à 2 doses overslaan; warfarine herstarten aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug  $\leq$  3,0 (INR-controle elke 2 dagen);
    - bij hoog bloedingsrisico (bv. hoge leeftijd, antecedenten van bloeding): vitamine K-antagonist stoppen en 1 à 2 mg vitamine K per os toedienen (*zie 14.2.1.4.*); warfarine herstarten aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug  $\leq$  3,0 (INR-controle elke 2 dagen).
  - bij INR > 9,0 zonder significante bloeding: vitamine K-antagonist stoppen en 2 à 4 mg vitamine K per os toedienen (*zie 14.2.1.4.*); bijkomend 2 mg vitamine K (per os) toedienen als na 24 uur de INR nog hoger is dan 5,0; warfarine herstarten aan een ten minste 30% lagere dosis eenmaal de INR terug  $\leq$  3,0;
  - bij ernstige bloeding, ongeacht de INR-stijging: dringende ziekenhuisopname, waar vitamine K traag intraveneus toegediend kan worden (5 à 10 mg bij aanvang, te herhalen indien INR na 3 uur onvoldoende gedaald; max 40 mg/24u), bij hoogdringendheid geassocieerd aan toediening van





protrombinecomplexconcentraat (PCC, een concentraat van stollingsfactoren II, VII, IX en X) of eventueel vers plasma (geen eerste keuze).

## Posologie

- De dosis van een vitamine K-antagonist nodig om de gewenste graad van antistolling (INR) te bereiken is individueel zeer wisselend.
- Het streefcijfer bij de meeste indicaties is een INR 2 tot 3, bij sommige mechanische hartkleppen 2,5 tot 3,5 [zie *Folia februari 2009*].
- Toediening van een ladingsdosis wordt niet meer toegepast.
- Bij ouderen, bij ondervoeding en bij inname van interagerende medicatie zijn lagere initiële doses aangewezen.

### 2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's)

Dabigatran, apixaban, edoxaban en rivaroxaban zijn DOAC's. Dabigatran inhibeert rechtstreeks trombine; dabigatran etexilaat is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot het actieve dabigatran. Apixaban, edoxaban en rivaroxaban zijn specifieke inhibitoren van factor Xa.

## Plaatsbepaling

- *Zie 2.1.2.*
- Rivaroxaban in een lage dosis, geassocieerd aan acetylsalicylzuur, heeft als indicatie de secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met coronaire hartziekte en/of perifeer arterieel vaatlijden. De risico-batenverhouding in deze indicatie is echter onduidelijk: de winst op vlak van cardiovasculaire morbiditeit is ongeveer even groot als de toename van het bloedingsrisico [zie *Folia mei 2020*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Apixaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembool bij majeure orthopedische chirurgie (heup- of knieprothese);
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF);
    - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
- Dabigatran:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van DVT en longembool bij majeure orthopedische chirurgie;
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
    - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
  - Bij kinderen:
    - behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie (VTE).
- Edoxaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
    - behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool.
- Rivaroxaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van DVT en longembool bij majeure orthopedische chirurgie;
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
    - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
    - Lage dosis (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*):
      - preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met coronaire hartziekte of



symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico op ischemische voorvallen (steeds in associatie met acetylsalicylzuur)

- preventie van atherotrombotische complicaties na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers (steeds in associatie met 1 of meerdere antiaggregantia)
- Bij kinderen:
  - behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie (VTE).

## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Mechanische kunstkleppen; gedurende de eerste 3 maanden na plaatsing van een bioprothetische klep.
- Matig ernstige tot ernstige mitraalstenose
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose gepaard met antifosfolipidensyndroom, wordt afgeraden wegens hoger risico van recidieftrombose dan met vitamine K-antagonisten [zie *Folia januari 2020*].
- Leverlijden met coagulopathie (SKP). Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> wordt rivaroxaban als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose (evenwel enkel bij matig ernstige en ernstige cirrose) beoordeeld.
- Dabigatran: ook ernstige nierinsufficiëntie (bij kinderen: eGFR < 50 ml/min/1,73m).

## Ongewenste effecten

- **DOAC's zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Bloeding: het risico neemt toe bij nierinsufficiëntie.
- Gastro-intestinale stoornissen, verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: trombopenie.
- Dabigatran: ook vermoeden van licht verhoogd risico van myocardinfarct; slokdarmletsels indien niet genomen met voldoende water (zelden).
- Inhibitoren van factor Xa: ook huiduitslag.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Er is heel weinig bekend over een eventuele nadelige invloed van deze middelen tijdens de zwangerschap en de lactatie; uiterste voorzichtigheid is geboden.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van DOAC's met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van gastro-intestinale bloeding bij associëren van DOAC's met orale corticosteroïden.
- Dabigatran is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Apixaban is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Edoxaban is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Rivaroxaban is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- De nierfunctie controleren voor de start van de behandeling en op regelmatige tijdstippen bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij elk vermoeden van vermindering van de nierfunctie, ongeacht de leeftijd van de patiënt.
- Dosisaanpassing wordt aanbevolen in functie van nierfunctie, leeftijd en soms ook lichaamsgewicht of comediatie; dit verschilt volgens product. Dosisverlaging buiten deze criteria dient vermeden te worden



omwille van het risico op onderbehandeling [zie *Folia december 2017* en *Folia juni 2020*].

- Bij de overgang van gefractioneerde heparines naar DOAC's moet de heparine onmiddellijk gestopt worden (geen overlapperiode).
- Bij ernstige bloeding kunnen in het ziekenhuis vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegediend worden. Als antidotum voor dabigatran wordt idarucizumab, een monokonaal antilichaam, gebruikt (zie 20.1.1.4. en *Folia mei 2016*). Als antidotum voor apixaban en rivaroxaban wordt andexanet alfa, een recombinante en geïnactiveerde stollingsfactor Xa, gebruikt (zie 20.1.1.5.). Superioriteit van deze specifieke antiodota ten opzichte van concentraten van stollingsfactoren is niet aangetoond.
- Monitoring van het effect van de anticoagulerende behandeling (bepaling van anti-Xa activiteit) is mogelijk, maar routine monitoring is volgens de richtlijnen niet noodzakelijk. De kostprijs is veel hoger dan een INR-bepaling en terugbetaling is in België slechts voorzien in bepaalde situaties.
- Dabigatran:
  - voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemisch hartlijden;
  - voor een goede opname van het geneesmiddel en ter preventie van slokdarmletsels, moeten de capsules in hun geheel ingenomen worden met voldoende water;
  - bij kinderen van 8 tot 12 jaar kunnen zowel de capsules als het granulaat worden gebruikt; wegens verschillen in biologische beschikbaarheid is de posologie voor beide vormen niet dezelfde: het is aangewezen de respectievelijke SKP's te raadplegen voor de correcte posologie, zeker bij overschakelen tussen beide vormen.
- Rivaroxaban innemen samen met voedsel, zeker bij dosissen  $\geq 15$  mg, om een hogere biologische beschikbaarheid te bekomen.

## 2.1.2.2. Parenterale anticoagulantia

### 2.1.2.2.1. Heparines

#### 2.1.2.2.1.1. Niet-gefractioneerde heparines

##### Plaatsbepaling

- *Zie 2.1.2.*
- Niet-gefractioneerde (klassieke) heparines worden steeds minder gebruikt voor de preventie van veneuze trombo-embolie.
- Niet-gefractioneerde (klassieke) heparines worden nog gebruikt voor acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie). Ze hebben het voordeel dat hun effect snel reversibel is en dat ze niet via de nier uitgescheiden worden.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van longembool en van diepe veneuze trombose; ook preventief bij bepaalde chirurgische ingrepen.
- Acuut myocardinfarct, instabiele angor.
- Preventie van trombose ter hoogte van een centrale lijn en bij extracorporale circulatie, bv. bij dialyse.

##### Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Toediening van therapeutische doses binnen de 24u en profylactische doses binnen de 12u voor (epi)durale of spinale procedures (verdoving, punctie).
- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Diabetische retinopathie.
- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



## Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie: frequent (ook in de weken na stoppen van de behandeling).
- Hyperkaliëmie (zie Inl.6.2.7).
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: allergische reacties; bij langdurig gebruik: osteoporose en reversibele alopecie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Heparines worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Indien mogelijk wordt de heparinebehandeling kort vóór de bevalling onderbroken wegens het risico van bloeding.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van heparines met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en NSAID's.
- Verhoogd risico van vaatspasmen uitgelokt door ergotderivaten.

## Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT of *Activated Cephaline Time*, ACT) volgen bij curatieve toepassing.
- Het trombocytenaantal volgen bij behandeling gedurende meer dan 5 dagen, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling.
- De kaliëmie opvolgen bij nierinsufficiëntie.
- Antidotum: protamine 1.000 IE intraveneus per 1.000 IE heparine (zo nodig te herhalen, zie 20.1.1.2.).

### 2.1.2.2.1.2. Heparines met laag moleculair gewicht

## Plaatsbepaling

- Zie 2.1.2.
- Heparines met laag moleculair gewicht hebben een lange halfwaardetijd en een hoge biologische beschikbaarheid.
- Bij gebrek aan direct vergelijkende studies zijn er geen bewijzen van verschil in werkzaamheid en ongewenste effecten tussen de diverse moleculen binnen deze groep.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool.
- Primaire preventie van diepe veneuze trombose bij chirurgische ingrepen met matig tot ernstig risico van trombose (bv. majeure orthopedische, abdominale of pelvische chirurgie) of bij langdurige immobilisatie bij bedlegerige patiënten met een acute medische aandoening en hoog risico van trombo-embolie.
- Instabiele angor en acuut coronair syndroom, samen met acetylsalicylzuur.
- Acuut ischemisch cerebrovasculair accident (bevestigd door beeldvorming), samen met acetylsalicylzuur.
- Ter vervanging van vitamine K-antagonisten tijdens de zwangerschap of bij ingrepen met hoog risico van bloeding.
- Preventie van coagulatie in het extracorporele circuit bij hemodialyse.



## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Toediening van therapeutische doses binnen de 24u en profylactische doses binnen de 12u voor (epi)durale of spinale procedures (verdooving, punctie).
- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Diabetische retinopathie.
- Nadroparine: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Trombocytopenie: frequent, maar geringer risico dan met niet-gefractioneerde heparines; ook gevallen van trombocytose werden gemeld.
- Hyperkaliëmie (zie *Inl.6.2.7*).
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: allergische reacties; bij langdurig gebruik (bv. zwangerschap): osteoporose en reversibele alopecie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Heparines met laag moleculair gewicht worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Indien mogelijk wordt de heparinebehandeling 12-24u voor de bevalling onderbroken wegens het risico van maternale bloeding (postpartumbloedingen, maar ook risico van epiduraal hematoom bij epidurale verdooving).

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van heparines met laag moleculair gewicht met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren van heparines met laag moleculair gewicht met systemische corticosteroiden.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en NSAID's.
- Verhoogd risico van vaatspasmen uitgelokt door ergotderivaten.

## Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Het trombocytenaantal volgen bij behandeling gedurende meer dan 5 dagen, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling.
- De kaliëmie opvolgen bij nierinsufficiëntie.
- Antidotum: protamine neutraliseert het effect van heparines met laag moleculair gewicht slechts ten dele: 1.400 IE protamine intraveneus neutraliseren ongeveer 1.000 IE anti-Xa van een heparine met laag moleculair gewicht (zo nodig te herhalen) (voor protamine, zie 20.1.1.2.).

## Posologie

- Heparines met laag moleculair gewicht worden subcutaan toegediend en vereisen meestal geen monitoring. Bij ernstige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing vereist.



- De concentraties van de heparines met laag moleculair gewicht in de verschillende specialiteiten worden hieronder uitgedrukt in eenheden anti-factor Xa-activiteit (IE anti-Xa).
- De dosering die bij elk product wordt gegeven, is deze voor de behandeling van diepe veneuze trombose en longembolus, en voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij laagrisicopatiënten. Bij uitgesproken risico van veneuze trombo-embolie is de dosis hoger. Er bestaat geen eensgezindheid of bij chirurgische ingrepen de eerste dosis vóór of na de ingreep moet toegediend worden.
- Behandelingsduur: LMWH's worden doorgaans enkel gebruikt in de opstartfase van een DVT-behandeling. Overschakelen naar de DOAC's dabigatran of edoxaban gebeurt na minstens 5 dagen behandeling met LMWH's (apixaban en rivaroxaban kunnen meteen opgestart worden zonder voorafgaande LMWH-toediening). Indien de DVT-behandeling met vitamine K-antagonisten zal worden voortgezet, worden beide geneesmiddelen gelijktijdig opgestart en de LMWH's gestaakt wanneer een therapeutische INR bereikt is.

#### 2.1.2.2.1.3. Heparinoïden

Danaparoïde is een heparinoïd met laag moleculair gewicht.

### Plaatsbepaling

- Zie 2.1.2.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van diepe veneuze trombose bij patiënten met of antecedenten van trombocytopenie door heparines.

### Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Toediening van therapeutische doses binnen de 24u en profylactische doses binnen de 12u voor (epi)durale of spinale procedures (verdooving, punctie).
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Diabetische retinopathie.
- Leverlijden met coagulopathie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen, rash.
- Zelden: trombocytopenie.

### Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van heparinoïden met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

### Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.

#### 2.1.2.2.2. Bivalirudine

Bivalirudine inhibeert rechtstreeks trombine.



## Plaatsbepaling

- *Zie 2.1.2.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Antistollingsbehandeling bij percutane coronaire interventie, steeds in associatie met acetylsalicylzuur en clopidogrel.
- Patiënten met instabiele angor of myocardinfarct, gepland voor dringende interventie.

## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Bloeding: het risico neemt toe bij nierinsufficiëntie.
- Gastro-intestinale stoornissen, tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: anafylactische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Er is heel weinig bekend over een eventuele nadelige invloed van bivalirudine tijdens de zwangerschap; uiterste voorzichtigheid is geboden.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van bivalirudine met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegediend worden.
- Monitoring van de anticoagulerende behandeling is niet mogelijk.

### 2.1.2.2.3. Fondaparinux

Fondaparinux is een synthetische, specifieke inhibitor van factor Xa.

## Plaatsbepaling

- *Zie 2.1.2.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van diepe veneuze trombose en longembool bij majeure orthopedische chirurgie en bij hoogrisicopatiënten na abdominale chirurgie en bij langdurige immobilisatie.
- Acuut coronair syndroom (instabiele angor en myocardinfarct).
- Acute symptomatische en uitgebreide oppervlakkige veneuze trombose van de onderste ledematen.

## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Bacteriële endocarditis.

## Ongewenste effecten

- Bloeding.



- Gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen, rash.
- Zelden: anemie, trombocytopenie.

## **Interacties**

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van fondaparinux met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

## **Bijzondere voorzorgen**

- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Bij ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegediend worden.
- Monitoring van de anticoagulerende behandeling is niet mogelijk.

### **2.1.2.2.4. Proteïne C**

Proteïne C is een derivaat van humaan plasma.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Hypercoagulabiliteit door een aangeboren tekort aan proteïne C.

#### **Ongewenste effecten**

- Bloeding.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Risico van overdracht van infecties kan niet helemaal worden uitgesloten, zoals met alle bloedderivaten.

#### **Interacties**

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van proteïne C met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

### **2.1.2.2.5. Antitrombine**

Antitrombine is een derivaat van humaan plasma.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Preventie en behandeling van trombo-embolische accidenten bij patiënten met aangeboren of verworven tekort aan antitrombine.

#### **Contra-indicaties**

- Antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

#### **Ongewenste effecten**

- Bloeding.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Risico van overdracht van infecties kan niet helemaal worden uitgesloten, zoals met alle bloedderivaten.
- Zelden: trombocytopenie.

#### **Interacties**

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van antitrombine met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).





### 2.1.3. Trombolytica

Trombolytica kunnen recent gevormde bloedklonters oplossen door plasminogeen om te zetten in plasmine, dat een fibrinolytische activiteit heeft.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Alteplase: acuut myocardinfarct, longembool, ischemisch cerebrovasculair accident.
- Tenecteplase: acuut myocardinfarct.
- Urokinase: longembool, arteriële of veneuze trombose.

#### Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Bacteriële endocarditis, pericarditis.
- Diabetische retinopathie.
- Acute pancreatitis.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Alteplase bij CVA: ook gecontra-indiceerd bij convulsies, hyper- of hypoglykemie, antecedenten van ernstig CVA, recent CVA (laatste drie maanden) of van CVA bij diabetici.
- Urokinase: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Zelden: overgevoelighedsreacties.

#### Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van trombolytica met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

### 2.1.4. Andere antitrombotica

Caplacizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaamfragment (*nanobody*) dat bindt aan de von Willebrand factor en zo de bloedplaatjesaggregatie bij verworven trombotische trombocytopenische purpura tegengaat.

Defibrotide is een mengsel van oligonucleotiden verkregen uit intestinale mucosa van varkens.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Caplacizumab: behandeling van volwassenen en jongeren van 12 jaar of ouder (met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg) die een episode van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) doormaken.
- Defibrotide: behandeling van ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte bij hematopoëtische stamceltransplantatie.

#### Contra-indicaties

- Defibrotide: gelijktijdig gebruik van trombolytica.

#### Ongewenste effecten

- Caplacizumab: bloedingen, hoofdpijn, urticaria, vermoeidheid, koorts.
- Defibrotide: bloeding, hypotensie, braken.



## Interacties

- Caplacizumab: verhoogd risico van bloeding bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia, hoge doses heparine of antiaggregantia.
- Defibrotide: verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

## 2.2. Antihemorragica

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- stollingsfactoren en monoklonale antilichamen
- antifibrinolytica
- etamsylaat
- lokale preparaten.

Andere producten die gebruikt worden in het kader van bloedingen zijn de volgende.

- Protamine: antidotum van de heparines (*zie 2.1.2.2.1. en 20.1.1.2.*).
- Vitamine K: antidotum van de vitamine K-antagonisten (*zie 2.1.2.1.1. en 14.2.1.4.*).
- Idarucizumab: monoklonaal antilichaam gebruikt als antidotum voor dabigatran (*zie 20.1.1.4. en Folia mei 2016.*).
- Andexanet alfa: een recombinante en geïnactiveerde stollingsfactor Xa, gebruikt als antidotum voor apixaban en rivaroxaban (*zie 20.1.1.5.*).
- Desmopressine (*zie 5.5.2.*), een analoog van het antidiuretisch hormoon: antihemorragicum bij plaatjesdisfunctie, bij lichte vormen van hemofilie A (de klassieke hemofilie) en bij de ziekte van von Willebrand, dikwijls samen met een antifibrinolyticum. Daarenboven wordt het gebruikt als hemostaticum bij cirrotische en uremische patiënten en na cardiopulmonale chirurgie.
- Somatostatine (*zie 5.5.5.*): behandeling van gastro-intestinale bloedingen secundair aan ulcus of erosieve gastritis.

### 2.2.1. Stollingsfactoren en monoklonale antilichamen

Stollingsfactoren of protrombinecomplexconcentraten zijn geïndiceerd bij bloedingen t.g.v. een gebrek aan deze factoren. Ze worden bereid uit humaan plasma (plasmaderivaten) of geproduceerd door middel van recombinanttechnologie. Bij de bereiding van plasmaderivaten wordt gebruik gemaakt van methoden om virussen te inactiveren, zoals bv. solvent/detergent, warmtebehandeling of nanofiltratie.

De biosynthetische stollingsfactoren VII, VIII en IX worden respectievelijk eptacog alfa, octocog alfa en nonacog alfa genoemd. Damoctocog alfa pegol, efmoroctocog alfa, lonoctocog alfa, moroctocog alfa, simoetocog alfa, turoctocog alfa en susoetocog alfa zijn biosynthetische analogen van factor VIII. Albutrepenonacog alfa, eftrenonacog alfa, nonacog bèta pegol en nonacog gamma zijn biosynthetische analogen van factor IX.

Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geactiveerde factor IX en factor X bindt ter compensatie van het factor VIII-tekort bij hemofilie A. Het bootst de werking van factor VIII na.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en profylaxe van bloedingen ten gevolge van aangeboren gebrek aan stollingsfactoren of (voor sommige producten) ten gevolge van verworven gebrek aan stollingsfactoren.
- Geactiveerde stollingsfactor VII (eptacog alfa): ook ernstige postpartumbloeding, wanneer uterotonica onvoldoende zijn om hemostase te bekomen.

### Contra-indicaties

- Factor IX: diffuse intravasale stolling (DIS).
- Protrombinecomplexconcentraat: angor, antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.
- Geactiveerde stollingsfactoren: diffuse intravasale stolling (DIS); ernstige leveraandoeningen;



myocardinfarct, acute trombose en/of embolie.

### **Ongewenste effecten**

- Risico van overgevoelighedsreacties die ernstig kunnen zijn.
- Risico van overdracht van infecties kan niet helemaal worden uitgesloten met de bloedderivaten.
- Vorming van neutraliserende antilichamen.
- Emicizumab: gewrichtspijnen, hoofdpijn, diarree, spierpijn en koorts; trombotische microangiopathie en trombo-embolie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Emicizumab: vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie krijgen tot 6 maanden na het stoppen van emicizumab.

## **2.2.2. Antifibrinolytica**

### **Plaatsbepaling**

- Bij gebruik van antifibrinolytica ter preventie van bloedingen moet de risico/baten verhouding telkens afgewogen worden. Na niet-cardiale heekunde tonen studiegegevens een significante afname van het aantal majeure bloedingen na profylactische toediening van tranexaminezuur, zonder toename van cardiovasculaire ongewenste effecten.
- Continue toediening is niet onderbouwd.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Tranexaminezuur: menorrhagieën (bv. ten gevolge van een koper-IUD), bepaalde types chirurgie (NKO, gynaecologisch, urologisch, thoraco-abdominaal, tandheelkunde).
- Aprotinine: preventie van bloedingen tijdens een coronaire bypass bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

### **Contra-indicaties**

- Arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Antecedenten van convulsies.
- Tranexaminezuur: ernstige nierinsufficiëntie.

### **Ongewenste effecten**

- Arteriële of veneuze trombose op elke locatie.
- Tranexaminezuur: acuut nierfalen, gastro-intestinale stoornissen; zelden: visusstoornissen en gewijzigd kleurenzicht.
- Aprotinine: anafylactische shock, acuut nierfalen en verslechtering van bestaand nierlijden, trombose, ischemie.

### **Interacties**

- Verhoogd risico van trombose bij associatie met geneesmiddelen die het trombo-embolisch risico verhogen (bv. oestrogenen).
- Bij bloeding ter hoogte van de urinewegen is er risico van het ontstaan van trombus met occlusie.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico van trombose.
- Bij bloeding ter hoogte van de urinewegen is er risico van het ontstaan van trombus met occlusie.



### 2.2.3. Etamsylaot

#### Plaatsbepaling

- Etamsylaot, een aspecifiek hemostaticum, wordt zonder veel argumenten gebruikt bij bloedingen waarvoor geen precieze oorzaak kan worden vastgesteld. Bij het bestaan van een bloeding moet eerst elke mogelijke oorzaak worden opgespoord.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, rash, hyperthermie.
- Orale toediening: ook gastro-intestinale last.
- Intraveneuze toediening: ook hypotensie.

### 2.2.4. Lokale preparaten

#### Plaatsbepaling

- Deze preparaten worden voorgesteld ter bevordering van de hemostase en de wondheling, bv. bij chirurgische ingrepen. Bewijs van werkzaamheid op klinische eindpunten ontbreekt.

#### Ongewenste effecten

- Risico van overdracht van infecties met de bloedderivaten.

## 2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- middelen bij anemie
- middelen bij trombocytopenie
- middelen bij neutropenie en stamcelmobilisatie.

### 2.3.1. Middelen bij anemie

Anemie kan ontstaan door een verminderde aanmaak of een verhoogde afbraak van erythrocyten, of door bloedverlies.

IJzer (zie 14.1.1.) is noodzakelijk voor de synthese van hemoglobine en wordt gebruikt bij ferriprive anemie.

Vitamine B (zie 14.2.2.5.) en foliumzuur (zie 14.2.2.6.) zijn nodig voor de aanmaak van o.a. rode bloedcellen en worden gebruikt bij vitamine B-tekort of foliumzuurtekort, en bij pernicioze anemie.

#### 2.3.1.1. Epoëtines

- Erytropoëtine stimuleert de aanmaak van rode bloedcellen.

- Epoëtines (biosynthetische erytropoëtines) zijn identiek aan het humane erytropoëtine.

- Darbepoëtine en epoëtine bèta zijn analogen van erythropoëtine die minder frequent moeten worden toegediend dan erytropoëtine.

#### Plaatsbepaling

- Epoëtines worden gebruikt bij patiënten met anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie of ten gevolge van chemotherapie met als doel de nood voor bloedtransfusie te verminderen en/of de levenskwaliteit te verbeteren.
- Bij anemie gepaard met kanker verbetert de toediening van epoëtines de overleving niet.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Anemie bij chronische nierinsufficiëntie.



- Autologe bloedtransfusie, anemie bij prematuren en in het kader van chemotherapie.

### **Contra-indicaties**

- *Pure red cell anemia* na behandeling met epoëtines.
- Niet-gecontroleerde hypertensie.

### **Ongewenste effecten**

- *Zie Folia februari 2008.*
- Vermoeidheid, grieperige symptomen.
- Bot- en gewrichtspijnen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn.
- Hypertensie.
- Hyperkaliëmie.
- Trombose, vooral met doses waarbij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl wordt nagestreefd.
- Rash (zelden syndroom van Stevens-Johnson en Toxische Epidermale Necrolyse).
- Vermoeden van progressie van bepaalde maligniteiten bij gebruik in het kader van anemie ten gevolge van chemotherapie.
- Zelden: *pure red cell anemia* bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

#### **2.3.1.2. Roxadustat**

Hypoxie-induceerbare factor (HIF) stimuleert in geval van hypoxie de aanmaak van rode bloedcellen en hemoglobine. Het enzym propylhydroxylase komt tussen in de afbraak van HIF. Roxadustat inhibeert dit enzym met als gewenst effect een stijging van HIF.

### **Plaatsbepaling**

- Bij de behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierschade is de werkzaamheid van roxadustat vergelijkbaar met deze van de epoëtines. Gebruik van roxadustat lijkt evenwel gepaard te gaan met een toename van de mortaliteit en van trombotische events en van infecties, waardoor de kosten-batenbalans eerder nadelig lijkt (*zie Folia januari 2024*).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierschade.

### **Contra-indicaties**

- Derde trimester van de **zwangerschap, borstvoeding**.
- Soja- of pinda-allergie.

### **Ongewenste effecten**

- Hypertensie.
- Hyperkaliëmie.
- Trombose van de vaattoegang voor dialyse, diepe veneuze trombose.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, convulsies.
- Sepsis.
- Perifeer oedeem.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zwangerschap:
  - Roxadustat is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (op basis van SKP).



- Effectieve anticonceptie moet gebruikt worden tijdens de behandeling en tot 1 week erna.
- Borstvoeding:
  - Roxadustat is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (op basis van SKP).

## Interacties

- Roxadustat moet minstens 1u na de toediening van fosfaat-chelatoren of preparaten die calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten, worden ingenomen.
- Roxadustat is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Roxadustat is een inhibitor van OATP1B1 en kan op die manier de plasmaconcentraties (en ongewenste effecten) van de statines verhogen.

## Bijzondere voorzorgen

- Het gebruik van roxadustat wordt afgeraden in geval van ernstige leverinsufficiëntie.

## Toediening en posologie

- Het complexe doseringsschema (inname op 3 niet-opeenvolgende dagen per week), is gevoelig voor innamefouten.

### 2.3.1.3. Luspatercept

Luspatercept is een recombinant fusie-eiwit dat resulteert in erythroïde rijping.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde transfusie-afhankelijke anemieën veroorzaakt door een myelodysplastisch syndroom.
- Anemie bij bèta-thalassemie.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**

## Ongewenste effecten

- Vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn.
- Duizeligheid, hoofdpijn.
- Hypertensie.
- Trombo-embolie.
- Gastro-intestinale last.
- Infecties (bovenste luchtwegen, urinewegen).

### 2.3.2. Middelen bij trombocytopenie

Avatrombopag, eltrombopag en romiplostim zijn agonisten van de receptor voor trombopoëtiene, een hormoon dat de bloedplaatjesproductie stimuleert.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Immune trombocytopenie, resistent tegen andere behandelingen (corticosteroiden, immunoglobulinen).
- Avatrombopag: ook ernstige trombocytopenie bij patiënten met een chronische leveraandoening ter voorbereiding van een invasieve procedure.
- Eltrombopag: ook trombocytopenie bij chronische hepatitis C, ernstige aplastische anemie die refractair is voor andere behandelingen.

## Ongewenste effecten

- Verhoging van het trombocytenaantal, zelden trombo-embolie.
- Bloeding na stoppen van de toediening.



- Overgevoeligheidsreacties.
- Eltrombopag: ook verhoging van de leverenzymen (reversibel).
- Romiplostim: ook respiratoire infecties.

## Interacties

- Avatrombopag is een substraat van CYP3A4 en CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

### 2.3.3. Middelen bij neutropenie en stamcelmobilisatie

Het betreft *Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF)* en plerixafor, dat een inhibitor is van de adhesiemoleculen van stamcellen.

#### Plaatsbepaling

- De G-CSF factoren worden gebruikt om neutropenie door cytostatische of immunosuppressieve behandeling tegen te gaan, maar ook in sommige gevallen van idiopathische of congenitale neutropenie. De bedoeling is o.a. het risico en de duur van infecties te beperken door het aantal neutrofielen te verhogen.
- Ze worden ook gebruikt voor de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen voor inzameling voor beenmergtransplantatie.
- Plerixafor wordt, in associatie met G-CSF, gebruikt voor mobilisatie van stamcellen uit het perifere bloed bij autologe beenmergtransplantatie.

#### Ongewenste effecten

- Spier- en skeletpijn, dysurie, hoofdpijn, trombocytopenie, anemie, longafwijkingen, hemoptoë.
- Zelden: overgevoeligheid.

#### Toediening en posologie

- Lipegfilgrastim en pegfilgrastim zijn langwerkende vormen van filgrastim en vereisen slechts één injectie per chemokuur.

### 2.3.4. Hydroxycarbamide

#### Plaatsbepaling

- Hydroxycarbamide moet worden voorbehouden voor ernstige vormen van sikkelcelziekte (zie *Folia juli 2017*).
- Hydroxycarbamide wordt ook gebruikt als antitumoraal middel (zie 13.1.2.4.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van pijnlijke vaso-occlusieve crisissen bij sikkelcelanemie (vanaf de leeftijd van 2 jaar).

#### Contra-indicaties

- Immunosuppressie.
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Hematologische stoornissen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Dyspneu, zelden interstitiële longaantasting.
- Ulcera en andere stoornissen van huid en slijmvliezen.
- Risico van secundaire maligniteit kan niet uitgesloten worden.



## **Zwangerschap en borstvoeding**

- Er wordt aanbevolen om inname van hydroxycarbamide 3 tot 6 maanden vóór een zwangerschap te stoppen.
- Borstvoeding is een contra-indicatie.





## 3. Gastro-intestinaal stelsel

- 3.1. Maag- en duodenumpathologie
- 3.2. Spasmolytica
- 3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie
- 3.4. Anti-emetica
- 3.5. Laxativa
- 3.6. Antidiarreeïca
- 3.7. Inflammatoir darmlijden
- 3.8. Anale pathologie

### 3.1. Maag- en duodenumpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- inhibitoren van de maagzuursecretie
- antacida
- bismut.

#### Plaatsbepaling

- *Zie Transparantiefiche "Maagklachten".*
- Inhibitoren van de maagzuursecretie vormen de best onderbouwde behandeling van ulcus pepticum en refluxoesofagitis; bij milde refluxsymptomen hebben ook antacida een plaats.
- De patiënt moet worden geïnformeerd over het frequente risico van rebound reflux bij het stopzetten van de behandeling. Men kan reeds bij de start van een behandeling overleggen met de patiënt over een afbouwschema of on-demand gebruik met een antacidum of protonpompinhibitor (PPI) om de rebound-symptomen te beperken.
- Ulcus pepticum en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (*zie 9.1.*)
  - NSAID's liggen vaak aan de basis van maagulcera, vooral bij ouderen. In deze leeftijdsgroep moet het gebruik van NSAID's zoveel mogelijk worden vermeden.
  - NSAID's combineren met een PPI of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen met een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Deze maagbescherming is te overwegen bij opstarten van een behandeling met een NSAID bij risicopatiënten: personen  $\geq$  65 jaar of met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie). Het risico neemt toe bij gelijktijdige inname van een corticosteroïd, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans, een anticoagulans, een SSRI, duloxetine, venlafaxine of vortioxetine. Bij associatie met acetylsalicylzuur verdwijnt het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's grotendeels en is maagbescherming eveneens te overwegen.
- Ulcus pepticum en antitrombotische behandelingen
  - Bij hooggedoseerd acetylsalicylzuur gelden in verband met de maagproblematiek dezelfde adviezen als voor NSAID's (*zie hierboven*).
  - Bij laaggedoseerd acetylsalicylzuur in het kader van verhoogd cardiovasculair risico (*zie 2.1.1.1.*) kan maagbescherming overwogen worden bij ouderen boven 80 jaar of personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn.
  - In observationeel onderzoek bij patiënten met een hoog risico op gastro-intestinale bloedingen (*zie riskcalculator*) die DOAC's of vitamine K-antagonisten gebruikten, zag men een kleiner bloedingsrisico



bij het gebruik van PPI's. Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP's.

- Ulcus pepticum en *H. pylori*-infectie
  - Bij vele patiënten met maagulcus of duodenumulcus wordt *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) aangetroffen. Door *H. pylori* uit te roeien bij deze patiënten kan men recidieven voorkomen, en zo de noodzaak van een onderhoudsbehandeling met maagzuursecretie-inhibitoren vermijden.
  - Eradicatie van *H. pylori* kan gebeuren door behandeling met een protonpompinhibitor (PPI) samen met antibacteriële middelen. Het toepassen van een onderhoudsbehandeling met maagzuursecretie-inhibitoren om recidieven te voorkomen na eradicatie van *H. pylori* is niet gebaseerd op studies.
  - Volgend behandelingschema (quadritherapie) wordt aanbevolen door BAPCOC 2022.
    - Tweemaal per dag gedurende 10 dagen:
      - een PPI (esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg of rabeprazol 20 mg)
      - + amoxicilline 1 g
      - + metronidazol 500 mg
      - + clarithromycine 500 mg.
  - Alternatief voorgesteld door BAPCOC 2022, bijvoorbeeld bij overgevoeligheid voor penicillines: quadritherapie gedurende 10 dagen met een PPI (40 mg in 2 doses per dag) + bismut (1 680 mg in 4 doses per dag) + tetracycline (1 500 mg in 4 doses per dag) + metronidazol (1 500 mg in 4 doses per dag).
  - Ook sequentiële therapie wordt soms voorgesteld: hierbij wordt gedurende 10 dagen een PPI gegeven, gecombineerd gedurende 5 dagen met amoxicilline, en daarna gedurende de volgende 5 dagen met tweemaal per dag clarithromycine + metronidazol. Er lijkt voor de eradicatie van *H. pylori* geen verschil te zijn in werkzaamheid tussen quadritherapie en sequentiële therapie.
  - Wegens de snel stijgende resistentie zijn chinolonen mogelijk niet effectief in de eradicatie van *H. pylori*.
  - Stoppen met roken verhoogt de slaagkans van eradicatie.
  - Het is belangrijk de eradicatie van *H. pylori* te controleren (bv. door middel van een C13-ureumademtest), minstens 4 weken na stoppen van de antibacteriële behandeling (en minstens 2 weken na de PPI-inname).
  - De duur van de behandeling met PPI's na de eradicatie van *H. pylori*, is bij maagulcus doorgaans niet langer dan 8 weken, bij duodenumulcus niet langer dan 4 weken.
  - Bij patiënten met verhoogd risico van ulcus die NSAID's moeten krijgen of laaggedoseerd acetylsalicylzuur, suggereren sommige studies dat voorafgaande eradicatie van *H. pylori* het risico van ulceratie vermindert.
  - De meerwaarde van eradicatie van *H. pylori* bij functionele (niet-ulcus) dyspepsie is beperkt.
- Gastro-oesofageale refluxsymptomen en refluxoesofagitis
  - De volgende (weinig onderbouwde) niet-medicamenteuze maatregelen worden in richtlijnen aanbevolen: gewicht verliezen, stoppen met roken, niet eten voor het slapengaan, hoofdeinde van het bed verhogen, op linkerszij slapen.
  - De medicamenteuze aanpak van reflux verschilt naargelang de ernst van de klachten, en indien, een endoscopie uitgevoerd werd, naargelang de gevonden letsels.
  - Bij weinig uitgesproken refluxsymptomen volstaat dikwijls intermitterend gebruik van antacida.
  - Bij meer uitgesproken klachten kan men kiezen voor een *step-up*-methode (antacida; indien geen beterschap een PPI eerst in halve, dan in volle dosis), een *step-down*-methode (beginnen met een volle dosis PPI en bij beterschap een halve dosis) of een *step-in*-methode (intermitterend een PPI *on demand*). De behandeling duurt 4 tot 8 weken. Bij recidief van klachten kan men opteren voor een PPI *on-demand*. Als dit onvoldoende blijkt, zoekt men naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.
  - Bij uitgesproken refluxklachten met veel last ondanks slechts lichte endoscopische letsels of normale endoscopie, kan dezelfde aanpak overwogen worden.



- Bij ernstige endoscopische letsels wordt onmiddellijk een PPI toegediend gedurende 4 à 8 weken.
- Er bestaat controverse over de plaats van een continue PPI-behandeling na genezing van de oesofagitis en de geschikte dosis in dat geval.
- Sommige richtlijnen bevelen continue PPI-behandeling aan bij een Barrett-slokdarm. Het beschermend effect op de ontwikkeling van maagkanker is onduidelijk.
- De patiënt moet geïnformeerd worden over het risico van rebound hyperaciditeit na stoppen of verminderen van de behandeling.
- Er zijn waarschijnlijk geen verschillen in doeltreffendheid tussen de PPI's onderling.
- Gastroprokinetica hebben bij reflux slechts een twijfelachtig effect.
- Refluxoesofagitis is geen indicatie voor eradicatie van *H. pylori*.
- Zuigelingen: reflux is een frequent voorkomende klacht bij zuigelingen. Een medicamenteuze aanpak (met een PPI) heeft alleen een plaats bij kinderen met refluxziekte gepaard gaande met verontrustende symptomen (bv. abnormale gewichtsevolutie) of complicaties (bv. oesofagitis). Na 4 weken dient de behandeling geëvalueerd te worden en moet de behandeling geleidelijk afgebouwd worden. Er bestaat geen indicatie voor gebruik van een PPI bij zuigelingen die enkel regurgiteren.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding
  - *Zie Folia april 2017.*
  - Zwangerschap. Bij weinig uitgesproken symptomen zijn levensstijl- en dieetmaatregelen de eerste behandeling. Bij meer uitgesproken klachten zijn antacida de veiligste keuze. Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geruststellend. Omeprazol, esomeprazol en lansoprazol zijn het meest onderbouwd.
  - Borstvoeding. Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding geruststellend. (Es)omeprazol en pantoprazol zijn het meest onderbouwd. Langdurig gebruik van aluminiumhoudende antacida kan leiden tot te hoge spiegels aluminium bij de zuigeling.
  - Gastroprokinetica hebben geen plaats.

### 3.1.1. Maagzuursecretie-inhibitoren

#### 3.1.1.1. H-antihistaminica

Er zijn geen H-antihistaminica meer beschikbaar in België sinds 2019 [*zie Folia november 2019 en Folia november 2020*]. Famotidine en cimetidine zijn beschikbaar in de buurlanden.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale reflux.
- Preventie van stressulcera na bepaalde heelkundige ingrepen en bij sommige ernstige aandoeningen.
- Preventie van ulcera bij toediening van NSAID's bij risicopatiënten.
- Dyspepsie, gastritis en refluxsymptomen zonder bekende etiologie.

#### Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid.
- Rebound reflux na plots stoppen van de behandeling (duurt minder lang dan bij de PPI's).
- Zelden: overgevoeligheidsreacties, verwardheid (vooral bij ouderen), interstitiële nefritis, gestoorde levertesten en hepatitis.
- Bij intraveneuze toediening ook bradycardie en hypotensie.



## Interacties

- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, ijzer, bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij chronisch gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 3.1.1.2. Protonpompinhibitoren (PPI's)

## Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Preventie van ulcera bij risicopatiënten die NSAID's gebruiken (*zie 3.1.*).
- Refluxsymptomen en refluxoesofagitis. Dyspepsie die niet op reflux berust, is geen indicatie.
- Syndroom van Zollinger-Ellison.

## Contra-indicaties

- Op de website *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* worden lansoprazol, omeprazol, pantoprazol en rabeprazol als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

- *Zie Folia mei 2022.*
- Nausea, diarree, hoofdpijn, rash, benigne fundic-gland poliepen.
- Rebound reflux na stoppen van de behandeling.
- Zelden: gastro-intestinale infecties (bv. *Clostridium difficile*) en verhoogd risico van reizigersdiarree, (soms ernstige) huidaandoeningen, interstitiële nefritis.
- Bij langdurig gebruik, nierinsufficiëntie [*zie Folia mei 2022*], osteoporose met verhoogd risico van fracturen, vitamine B-deficiëntie en hypomagnesiëmie [*zie Folia november 2016*].
- Sommige publicaties suggereren een risico van overlijden, cardiovasculaire events, maagkanker, diabetes, fractuur en astma bij kinderen, en darmkolonisatie met multiresistente kiemen [*zie Folia mei 2022*].

## Interacties

- Mogelijk vertraagde resorptie van sommige PPI's bij inname met voedsel. Er wordt algemeen aanbevolen een PPI in te nemen op een lege maag, maar of dit een positief effect heeft op de symptomen en het slijmvlies, is niet duidelijk.
- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, ijzer, levothyroxine, rilpivirine en bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren). In dat geval kan men overwegen om het gebruik van de PPI tijdelijk te stoppen.
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer het gebruikt wordt in hoge doses). Bij gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat, wordt de PPI best tijdelijk gestopt.
- De protonpompinhibitoren (PPI's) zijn substraten van CYP2C19. Omeprazol en esomeprazol (de S-isomeer van omeprazol) zijn daarenboven inhibitoren van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Lansoprazol is daarenboven een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Omeprazol en esomeprazol (en in mindere



mate lansoprazol) kunnen de omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet remmen, met daling van het antiaggregerend effect en verhoogd risico van cardiovasculaire events. Als het samen geven van clopidogrel met een PPI essentieel is, lijkt het voorzichtiger omeprazol en esomeprazol te vermijden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geruststellend. Omeprazol, esomeprazol en lansoprazol zijn het meest onderbouwd.
- Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding geruststellend. (Es)omeprazol en pantoprazol zijn het meest onderbouwd.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Wanneer een langdurige PPI-behandeling wordt opgestart bij patiënten op levothyroxine, is opvolging van het TSH aangewezen.

### 3.1.1.3. Misoprostol

Misoprostol, een synthetisch analoog van prostaglandine E, inhibeert de maagzuursecretie en beschermt de maag-darmmucosa.

## Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*
- Wegens zijn uterusstimulerend effect wordt misoprostol ook gebruikt bij postpartumbloeding, ter uitlokking van abortus en ter inductie van de arbeid. Deze indicaties worden niet vermeld in de SKP van Cytotec®. Een specialiteit op basis van misoprostol, in een lagere sterkte dan Cytotec® en met als indicatie inductie van de arbeid, wordt besproken in 6.4.1..
- Misoprostol is in orale vorm ook beschikbaar als associatiepreparaat met diclofenac (*zie 9.1.1.6.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van ulcera bij toediening van NSAID's bij risicopatiënten (*zie 9.1.*).
- Behandeling van ulcus pepticum.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**

## Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash, duizeligheid.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Misoprostol is gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap, gezien het risico van abortus en het vermoeden van teratogeniteit (afwijkingen aan de ledematen en de craniale zenuwen).**
- Bij behandeling met misoprostol tijdens de periode van borstvoeding kan diarree optreden bij de zuigeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.



### 3.1.2. Antacida

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.1..
- Met de antacida in de gebruikelijke doses wordt bij gastro-oesofageale refluxsymptomen en refluxoesofagitis een vermindering van de pijn gezien.
- Antacida kunnen ook gebruikt worden in het kader van een *step-up, step-down* methode, of als aanvullende behandeling bij het stoppen van PPI's bij ulceraties van oesofagus, maag of duodenum, maar de genezing wordt waarschijnlijk niet versneld (zie ook 3.1.).
- Het nut van associaties van antacida onderling is niet bewezen.
- De meerwaarde van toevoegen van alginaat ten opzichte van enkel een antacidum is niet bewezen.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyspepsie, gastritis.
- Pyrosis, lichte of weinig frequente refluxsymptomen.

#### Contra-indicaties

- Magnesiumcarbonaat en magnesiumtrisilicaat: hypofosfatemie.
- Voor de meeste antacida wordt in de SKP in de rubriek "Contra-indicaties" ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

#### Ongewenste effecten

- Natriumwaterstofcarbonaat: hypokaliëmie, alkalose, zoutretentie en oedeem, maaguitzetting en flatulentie door vorming van CO<sub>2</sub>.
- Calciumcarbonaat: obstipatie, alkalose en hypercalciëmie.
- Magnesiumhydroxide: diarree, magnesiumretentie vooral bij nierinsufficiëntie.
- Algeldraat (aluminiumhydroxide): obstipatie en vorming in de darm van onoplosbaar aluminiumfosfaat, met risico van osteomalacie. Niettegenstaande de geringe resorptie kan bij nierinsufficiëntie toch accumulatie van aluminium optreden, met encefalopathie, osteodystrofie en anemie.
- Aluminiumhoudende middelen: hypofosfatemie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Bij gebruik in normale doses gedurende een korte periode zijn geen nadelige effecten te verwachten. Langdurig gebruik of gebruik van hoge doses wordt afgeraden vanwege het risico van verhoogde calcium-, magnesium- of aluminiumconcentratie in het bloed.

#### Interacties

- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol en bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren) of door vorming van niet-resorbeerbare complexen (bv. verminderde resorptie van ijzer, thyroïdhormonen, tetracyclines en chinolonen). Een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.
- Natriumwaterstofcarbonaat: beïnvloeding van de urinaire excretie van andere geneesmiddelen en verhoogde kans op nierstenen door alkalinisatie van de urine.
- Aluminiumhoudende middelen: encefalopathie bij patiënten met nierinsufficiëntie bij associëren met citraat (aanwezig in veel bruistabletten) of ascorbinezuur.

#### Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van antacida moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Het natriumgehalte van de specialiteiten op basis van natriumwaterstofcarbonaat kan problemen geven



bij patiënten op streng zoutarm dieet.

## Posologie

- De hier vermelde producten worden in principe meerdere malen per dag ingenomen, o.a. in functie van de last.

### 3.1.3. Bismut + metronidazol + tetracycline

#### Plaatsbepaling

- De associatie van bismut + metronidazol + tetracycline wordt, in combinatie met omeprazol, gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori* bij de behandeling van maag- en duodenumulcus, bijvoorbeeld bij allergie voor penicillines (plaatsbepaling en dosering zie 3.1.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Eradicatie van *H. pylori*.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Zie ook metronidazol (zie 11.3.3.); tetracycline (zie 11.1.3.).
- Maagdarmstoornissen (nausea, braken, abdominale pijn), dysgeusie (met metaalsmaak), hoofdpijn, vertigo en slaperigheid, candidosen en overgevoelighedsreacties.
- Bismut (zwarte verkleuring van feces en tong, stomatitis).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **De associatie is gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap omwille van de aanwezigheid van tetracycline (zie 11.1.3.).**

## 3.2. Spasmolytica

De spasmolytica voorgesteld voor behandeling van blaasfunctiestoornissen worden besproken in 7.1.

De spasmolytica werken direct in op de gladde spiercel, met weinig anticholinerge effecten, behalve butylhyoscine (syn. butylscopolamine) dat een anticholinergicum is.

#### Plaatsbepaling

- Door een gebrek aan degelijke gerandomiseerde studies is de plaats van deze producten onduidelijk. De orale preparaten kunnen kortdurend als symptomatische behandeling van prikkelbaredarmsyndroom gebruikt worden; ze zijn niet aangewezen bij aandoeningen van slokdarm en maag.
- Pepermuntolie kan worden voorgesteld voor de symptomatische behandeling van spasmen bij het prikkelbaredarmsyndroom wanneer aanpassing van de levensstijl niet volstaat [zie *Folia januari 2019*]. De combinatie van pepermuntolie en karwij-olie heeft als indicatie in de SKP de behandeling van milde gastro-intestinale klachten (opgeblazen gevoel, krampen). Enkele klinische studies toonden positieve resultaten [zie *Folia januari 2021*].
- Nierkoliek is geen indicatie voor spasmolytica [zie *Folia november 2003*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Spastische pijntoestanden zoals bij prikkelbaredarmsyndroom.



## Contra-indicaties

- Alverine: paralytische ileus en intestinale obstructie.
- Butylhyoscine: deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Pepermuntolie: lever- of galaandoeningen, achloorhydrie.
- Papaverine: ernstige cardiovasculaire aandoeningen, leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Alverine: allergische reacties zoals exantheem of urticaria, levertoxiciteit.
- Alverine + simeticon: cytolytische leverschade (zelden).
- Butylhyoscine: de klassieke anticholinerge ongewenste effecten (*zie Inl.6.2.3.*).
- Pepermuntolie: hoofdpijn, brandend gevoel perianaal, pyrosis; zelden allergie.
- Papaverine: hepatotoxiciteit, hartaritmieën bij te snelle intraveneuze injectie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Butylhyoscine: verminderd effect van gastroprokinetica.
- Pepermuntolie: vermijd gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de maagzuurproductie verlagen.

## 3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- ursodeoxycholzuur
- cholagoga, choleretica en hepatotropica
- spijsverteringsenzymen.

Volgende onderwerpen worden elders besproken.

- Intoxicatie met paracetamol met risico van levernecrose: intraveneuze toediening van acetylcysteïne is noodzakelijk (*zie 20.1.1.7.*).
- Intoxicatie met *Amanita phalloides*: silibinine (*zie 20.1.2.3.*).
- Preventie van hepatitis A (*zie 12.1.1.6.*) en hepatitis B (*zie 12.1.1.7.*)
- Chronische hepatitis B en C: diverse immunomodulatoren, antiretrovirale middelen, specifieke antivirale middelen (*zie 11.4.4. en 11.4.5.*).

### 3.3.1. Ursodeoxycholzuur

Ursodeoxycholzuur, een galzuur, verandert de samenstelling van het galvocht, onder meer door vermindering van de cholesterolconcentratie.

#### Plaatsbepaling

- Cholesterollithiasis: ursodeoxycholzuur kan gebruikt worden bij een functionele galblaas met radiotransparante microlithiasis en waarbij chirurgische interventie gecontra-indiceerd is. Het gebruik van ursodeoxycholzuur ter preventie van recidieven van intrahepatische lithiasis of galwegenlithiasis is zwak onderbouwd.
- Primaire biliare cholangitis: ursodeoxycholzuur is best onderbouwde behandeling, en geeft, indien vroegtijdig toegediend, een verbetering van de biochemische en histologische parameters. Het effect op moeheid en pruritus is wisselend. De invloed op de overleving is onduidelijk.
- Primaire scleroserende cholangitis (indicatie niet vermeld in de SKP): de onderbouwing van het gebruik van ursodeoxycholzuur is zwak.
- Intrahepatische cholestase tijdens de zwangerschap (indicatie niet vermeld in de SKP):





ursodeoxycholzuur geeft vermindering van de jeuk en verbetering van de levertesten, maar lijkt de foetale morbiditeit of mortaliteit niet te verbeteren.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Microlithiasis in de galblaas.
- Primaire biliaire cholangitis.

### **Contra-indicaties**

- Radio-opake galstenen, niet-functionerende galblaas, frequente galkolieken.
- Acute ontsteking van de galblaas; aandoeningen van de dunne darm, de dikke darm of de lever die interfereren met de enterohepatische cyclus van galzouten.
- Acuut leverlijden, leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- 1ste trimester: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- 2de en 3de trimester: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding: de gegevens over gebruik zijn geruststellend.

## **3.3.2. Cholagoga, choleretica en hepatotropica**

Deze stoffen worden voorgesteld voor een brede waaier van symptomen in de hepatobiliaire sfeer.

### **Plaatsbepaling**

- Er bestaan onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van deze producten. Het gebruik van artisjok (*Cynara scolymus*) en mariadistel (*Silybum marianum*) berust op "traditioneel gebruik" [zie *Folia april 2011*].

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Cholagogum en cholericum (in afwezigheid van een ernstige ziekte).

### **Contra-indicaties**

- Cholangitis, lithiase van het galafvoerkanaal, lever- of galwegkanker.
- *Cynara scolymus*: ernstige leverinsufficiëntie.

### **Ongewenste effecten**

- Overmatige galsecretie, diarree, laxatief effect.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens zwangerschap en borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

## **3.3.3. Spijsverteringsenzymen**

Pancreatine bevat verschillende enzymen waaronder amylasen, lipasen en proteasen. Deze enzymen worden in de maag geïnactiveerd, en maagzuurresistente omhulling is nodig. Vooraf kan een protonpompinhibitor worden toegediend om de omhulling te beschermen.



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Exocriene pancreasinsufficiëntie.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, buccale en perianale irritatie, allergische reacties.
- Vernauwing van caecum en colon ascendens (*fibrosing colonopathy*) bij kinderen met mucoviscidose die langdurig behandeld werden met hoge doses pancreasenzymen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend (SKP).

## Posologie

- Volgens behoefte en advies van de specialist, maximaal 10.000 E lipase/kg/dag (eenheden zoals gedefinieerd in de Europese Farmacopee).

## 3.4. Anti-emetica

Bij braken wordt vooral gebruik gemaakt van:

- gastroprokinetica
- 5HT-antagonisten
- NK-antagonisten.

Deze middelen hebben een beperkte plaats:

- corticosteroiden (*zie 5.4.*).
- bepaalde H-antihistaminica (*zie 12.4.1.*)
- bepaalde antipsychotica (*zie 10.2.*)

## Plaatsbepaling

- Symptomatische behandeling van nausea en braken is slechts verantwoord na opsporen van mogelijke oorzaken. Metoclopramide en domperidon zijn het best bestudeerd.
- Braken na overdreven inname van voedsel of alcohol vraagt gewoonlijk geen specifieke behandeling. Er zijn geen studies beschikbaar met deze patiëntengroep.
- Braken in het kader van gastro-enteritis: hierover is geen gecontroleerd onderzoek met metoclopramide of domperidon.
- In ziekenhuizen wordt soms *off-label éénmalig ondansetron* (oraal of intraveneus) toegediend bij kinderen met dreigende dehydratie door ernstig braken als gevolg van gastro-enteritis. Deze aanpak wordt onderbouwd door goed onderbouwde klinische studies.
- Ter preventie van bewegingsziekte (reisziekte) kan medicatie overwogen worden [*zie 17.2.3.*]. Domperidon en metoclopramide (*zie 3.4.1.*) zijn niet doeltreffend.
- Nausea en braken bij zwangerschap: *zie rubriek "zwangerschap en borstvoeding"*.
- Ter preventie van postoperatieve nausea en braken worden vaak 5HT-antagonisten, corticosteroiden, metoclopramide of lage doses droperidol toegediend, al dan niet in associatie [*zie Folia juli 2016.*].
- Inname van medicatie kan oorzaak zijn van nausea en braken: de toediening van de verantwoordelijke medicatie zal in de mate van het mogelijke worden stopgezet.
- Bepaalde cytostatica en radiotherapie veroorzaken misselijkheid en braken, wat (preventief) toedienen van anti-emetica noodzakelijk kan maken. Afhankelijk van het type chemotherapie en het emetogeen effect (hoog, intermediair of laag) kunnen 5HT-antagonisten, NK-antagonisten, alizapride of metoclopramide worden toegediend. De commercialisatie van oraal alizapride is onderbroken. Bij persisterend braken na chemotherapie worden corticosteroiden gebruikt in combinatie met klassieke anti-emetica, dit op basis van klinische ervaring.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Nausea en braken tijdens de zwangerschap [zie *Folia maart 2020*]
  - Nausea en braken bij het begin van de zwangerschap verdwijnen in de meeste gevallen spontaan of door een aangepast dieet. Bij ernstige klachten is een anti-emeticum nodig. **Daarbij is speciale voorzichtigheid geboden, gezien het gaat om de kritische periode van de organogenese.**
  - Voor geen enkel anti-emeticum zijn er duidelijke bewijzen omtrent afwezigheid van teratogeniteit.
  - Volgende anti-emetica zijn het best onderbouwd: doxylamine, dimenhydrinaat en metoclopramide [zie *Folia maart 2012 en Folia maart 2020*].
  - Bij ernstige vormen van *hyperemesis gravidarum* wordt soms ondansetron gebruikt (off-label). Het gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden, omdat gegevens wijzen op een risico van orofaciale misvormingen. Een risico van hartafwijking is niet uitgesloten [zie *Folia februari 2020*].
  - Itopride: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap en periode van borstvoeding zijn zeer beperkt. Volgens de SKP zou itopride eventueel kunnen gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Itopride is afgeraden tijdens de periode van borstvoeding.
  - Alizapride: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van alizapride tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Gebruik van domperidon om de lactatie te bevorderen heeft geen bewezen effect bij moeders van voldragen zuigelingen. Bij moeders van premature kinderen zijn er aanwijzingen voor een beperkt effect in specifieke gevallen en op korte termijn. Er zijn nog veel onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging. Metoclopramide is in deze indicatie steeds af te raden [zie *Folia november 2017*].

### 3.4.1. Gastroprokinetica

Alizapride, domperidon, metoclopramide en itopride zijn structureel verwant met de antipsychotica. Ze verhogen de tonus van de onderste oesofageale sfincter en de gecoördineerde antroduodenale peristaltiek, met versnelde maaglediging als gevolg.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 3.4.*
- De werkzaamheid van metoclopramide en domperidon bij nausea en braken is niet bewezen bij kinderen jonger dan 12 jaar in de ambulante praktijk. Kinderen hebben een verhoogd risico van ongewenste effecten. Niet-medicamenteuze maatregelen hebben de voorkeur (kleine hoeveelheden drinken en eten).
- Domperidon en metoclopramide worden soms gebruikt om de lactatie te bevorderen (indicatie niet vermeld in de SKP's). Bij moeders van premature kinderen kan domperidon in bepaalde gevallen en op korte termijn een optie zijn, maar er zijn vele onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging door domperidon; metoclopramide is in deze indicatie steeds af te raden [zie *Folia november 2017*].
- De werkzaamheid van itopride bij functionele dyspepsie is niet bewezen [zie *Folia oktober 2023*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken van verschillende oorsprong (metoclopramide: ook bij kinderen).
- Persistenten hiek (metoclopramide intraveneus).
- Itopride: functionele dyspepsie bij volwassenen.

#### Contra-indicaties

- Situaties waarbij stimulatie van de maagmotiliteit ongewenst is (bv. gastro-intestinale bloeding, obstructie of perforatie).
- Alizapride en metoclopramide: antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica;



feochromocytoom.

- Metoclopramide: gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten [zie *Folia oktober 2013*]; epilepsie, ziekte van Parkinson.
- Domperidon: kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg, prolactinoom; risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*) (zie rubriek "Ongewenste effecten"). Leverinsufficiëntie (SKP); op de website *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt domperidon als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

- Hyperprolactinemie, in zeldzame gevallen verantwoordelijk voor galactorroe, onregelmatige menstruatie of impotentie.
- Centrale verschijnselen: slaperigheid en, vooral bij kinderen en adolescenten, extrapiramidale stoornissen (o.a. spierspasmen); tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik, vooral bij ouderen, minder frequent met domperidon, en waarschijnlijk ook minder frequent met itopride.
- Abdominale krampen of diarree.
- Metoclopramide
  - Ook hypotensie, depressie.
  - Intraveneus: ook risico van ernstige bradycardie.
- Domperidon
  - Ook **verlenging van het QT-interval** bij hoge doses (> 30 mg p.d.) en bij patiënten ouder dan 60 jaar. De gegevens over een risico van *torsades de pointes* en plotse dood, zijn beperkt [zie *Folia april 2014*]; voor de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes*, zie *Inl.6.2.2.*
  - Ook droge mond.
- Itopride: de veiligheidsgegevens zijn zeer beperkt. In de RCP wordt geen melding gemaakt van invloed op het QT-interval noch van extrapiramidale stoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 3.4.

## Interacties

- Versnellen van de maaglediging, met vertraagde resorptie van sommige geneesmiddelen (bv. digoxine) en versnelde resorptie van andere geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur, ciclosporine, paracetamol).
- Verminderd effect van de gastroprokinetica bij associëren met middelen met anticholinerge werking.
- Versterken van de ongewenste effecten van antipsychotica.
- Metoclopramide en alizapride: verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten, overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Metoclopramide is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Domperidon: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Domperidon is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. et Tabel Id. in Inl.6.3.*). Gelijktijdig gebruik met andere QT-verlengende geneesmiddelen en krachtige CYP3A4-inhibitoren is gecontra-indiceerd.

## Bijzondere voorzorgen

- Domperidon: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij ouderen en patiënten met elektrolytenstoornissen of onderliggend hartlijden (zie rubriek "Ongewenste effecten").
- Metoclopramide wordt best niet gebruikt bij kinderen en adolescenten wegens verhoogd risico van extrapiramidale stoornissen in deze leeftijdsgroepen. De dosis bij volwassenen (eender welke toedieningsweg) mag maximum 10 mg 3 maal daags bedragen, en de behandelingsduur maximum 5 dagen [zie *Folia oktober 2013*]. Bij personen ouder dan 60 jaar gebruikt men best een halve dosis.



- Itopride: de dosis moet verminderd worden in geval dat ongewenste effecten optreden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

### 3.4.2. 5HT-antagonisten

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.4.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van nausea en braken postoperatief en door chemotherapie of radiotherapie.

#### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, warmte-opwellingen.
- Obstipatie, hik, voorbijgaande stijging van de transaminasen.
- Verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes*, zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis (voor de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 3.4.
- Bij ernstige vormen van *hyperemesis gravidarum* wordt soms ondansetron gebruikt (*off-label*). **Het gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden, omdat gegevens wijzen op een risico van orofaciale misvormingen.** Een risico van hartafwijking is niet uitgesloten [zie *Folia februari 2020*].

#### Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.
- Granisetron is een substraat van CYP3A4; ondansetron is een substraat van CYP1A2 en van P-gp; palonosetron is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

### 3.4.3. NK-antagonisten

Aprepitant en netupitant (enkel beschikbaar in associatie, zie 3.4.4.) zijn antagonisten ter hoogte van de neurokinine-1(NK)-receptoren voor *substance P*. Fosaprepitant is een prodrug die snel omgezet wordt tot aprepitant.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.4.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken door bepaalde chemotherapeutica met hoog emetogeen effect, in combinatie met een 5HT-antagonist en een corticosteroid.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, asthenie, hik, obstipatie, diarree, stijging van de transaminasen.
- Fosaprepitant: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens zwangerschap en borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Aprepitant en fosaprepitant zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4 en inductoren van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met door inductie van CYP2C9 verminderd effect van vitamine K-antagonisten. Zie ook *Folia november 2021* voor meer info over de interacties met hormonale anticonceptiva (en aanbevelingen om ze te vermijden).

### 3.4.4. Associaties van anti-emetica

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.4.
- Palonosetron is een 5HT-antagonist (zie 3.4.2.).
- Netupitant is een NK-antagonist die enkel beschikbaar is in associatie.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken door bepaalde chemotherapeutica met matig of hoog emetogeen effect.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Deze van de bestanddelen (zie 3.4.2. en 3.4.3.).
- **Netupitant: zwangerschap.**

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 3.4.2.
- Netupitant: gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten anticonceptie gebruiken tot één maand na stoppen van de behandeling.

#### Interacties

- Netupitant is een substraat en inhibitor van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## 3.5. Laxativa

In dit hoofdstuk worden volgende groepen besproken:

- zwelmiddelen
- vloeibare paraffine
- osmotische laxativa
- contactlaxativa
- prucalopride
- linaclotide
- rectale laxativa
- laxatieve associaties.

Bij obstipatie door chronisch gebruik van opioïden wordt soms methylnaltrexon (zie 8.4.) of de combinatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) gebruikt.

#### Plaatsbepaling

- Zie *Folia juli 2006*.
- Bij obstipatie zijn een aangepast dieet (met bv. verhoogde inname van vezels), voldoende vochtinname en lichaamsbeweging, niet negeren van de defecatie drang en tijd nemen op het toilet de basis van de



aanpak.

- Laxativa zijn slechts verantwoord na opsporen van mogelijke oorzaken.
- Laxativa zijn aangewezen wanneer persen bij defecatie nadelig is voor de patiënt (bv. bij liesbreuk). Ze kunnen ook nuttig zijn bij obstipatie door geneesmiddelen, bv. bij gebruik van opioïden in de palliatieve zorg. Laxativa worden ook gebruikt ter voorbereiding van chirurgie, endoscopie of beeldvorming. Langdurig gebruik van laxativa is zelden noodzakelijk, behalve soms bij ouderen en personen met neurologische aandoeningen.
- De juiste plaats van vele van de hier besproken producten is niet duidelijk. Osmotische laxativa zijn het best onderbouwd.
- Paraffine, macrogol met elektrolyten en rectale laxativa kunnen gebruikt worden bij aanwezigheid van fecalomen.
- Chronisch gebruik van darm prikkelende laxativa, bv. de contactlaxativa, kan verantwoordelijk zijn voor elektrolytenstoornissen en gewijzigde nierfunctie en is daarom af te raden, zeker bij ouderen of bij nierinsufficiëntie.
- De juiste plaats van prucalopride [zie *Folia januari 2016*] en linaclotide [*Folia januari 2017*] is onduidelijk bij gebrek aan voldoende vergelijkend onderzoek met andere producten.
- Bij chronisch gebruik van sterke opioïden worden laxativa best preventief toegediend [zie *Folia januari 2003*]; methylnaltrexon (zie 8.4.) en de combinatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) hebben ook deze indicatie in de SKP, zonder bewijs van superioriteit ten opzichte van laxativa.
- Ook zwakke opioïden, ijzer en calcium en middelen met anticholinerge eigenschappen (zie *Inl.6.2.3.*) kunnen obstipatie geven.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie *Folia juli 2018*
- Zwelmiddelen, lactulose, lactitol, sorbitol en macrogolpreparaten hebben een duidelijk aangetoond effect op obstipatie tijdens zwangerschap en borstvoeding. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Vloeibare paraffine en bisacodyl mogen slechts sporadisch gebruikt worden bij falen van zwelmiddelen of osmotische laxativa, in geval van ernstige obstipatie en dit slechts voor een zeer korte periode.
- Laxativa op basis van minerale zouten en de meeste contactlaxativa worden afgeraden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

## Interacties

- Risico van verminderde resorptie van allerlei geneesmiddelen, maar in de praktijk stelt dit weinig problemen. Bij optreden van hevige, waterdunne diarree door het laxativum kan de resorptie van orale anticonceptiva, en van de noodanticonceptiva levonorgestrel en ulipristal verminderen [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

### 3.5.1. Zwelmiddelen

Verhoging van het volume van de feces stimuleert de motorische activiteit van het colon; deze verhoging kan bekomen worden door vermeerdering van vezels in de voeding of door inname van niet-verteerbare polysachariden, en dit samen met voldoende vochtinname.

## Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.



## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

## Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Oesofageale en intestinale obstructie, meestal bij onvoldoende vochtinname, vooral bij ouderen of bij bestaan van stenoserende letsels.

## Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

## Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn zwelmiddelen niet geïndiceerd.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 3.5.2. Vloeibare paraffine

Paraffine verweekt en lubrificeert de feces en de fecalomen.

## Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortetermijngebruik ter preventie van fecaloom (bv. na bariummaaltijd).
- Obstipatie met fecaloom.

## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Ouderen, verzwakte patiënten, zuigelingen, kleine kinderen en patiënten met slikstoornissen, wegens risico van lipoïdpneumonie.

## Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Lipoïdpneumonie, voornamelijk bij personen met slikstoornissen of bij zeer jonge kinderen.

## Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

### 3.5.3. Osmotische laxativa

#### 3.5.3.1. Lactulose en sorbitol

Lactulose is een synthetische disaccharide dat nauwelijks geresorbeerd wordt door de dunne darm. Door de bacteriën van het colon wordt het gesplitst in monosacchariden zoals galactose, fructose en sorbitol die vooral laxerend zijn door hun osmotische eigenschappen. Bij toediening van lactulose verlaagt de pH door vorming van organische zuren, met minder resorptie van ammoniak tot gevolg; dit verklaart het gebruik bij hepatische encefalopathie. Sorbitol is niet meer beschikbaar als geneesmiddel, wel als voedingssupplement.





## Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.
- Lactulose: ook hepatische encefalopathie.

## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Lactulose: ook galactosemie.
- Sorbitol: ook fructose-intolerantie, galwegobstructie, leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

## Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn lactulose en sorbitol niet geïndiceerd.

### 3.5.3.2. Macrogol

Macrogol verhoogt het volume van intestinaal vocht; door deze osmotische werking neemt het fecale volume toe en worden de feces zachter. Hieronder wordt een onderscheid gemaakt tussen de preparaten voor darmreiniging, en deze voor obstipatie (al of niet met elektrolyten).

## Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie (laaggedoseerde preparaten).
- Obstipatie met fecaloom.
- Darmreiniging ter voorbereiding van coloscopie, bariumlavement of darmchirurgie (meestal hooggedoseerde preparaten).

## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

## Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

## Bijzondere voorzorgen

- Hooggedoseerde preparaten: de producten moeten worden opgelost in, en ingenomen met een grote hoeveelheid water. Bij patiënten met elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, dehydratie of hartfalen is voorzichtigheid geboden.



- Het natriumgehalte van sommige preparaten kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 3.5.3.3. Laxativa op basis van minerale zouten

Fosfaat- en sulfaatlaxativa verhogen het fecale volume door osmotische werking, en de feces worden zachter.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorbereiding voor coloscopie, bariumlavement of abdominale heekunde.
- Fosfaatlaxativa: ook ernstige obstipatie.

#### Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Ascites.
- Hartfalen.
- Dehydratie of elektrolytenstoornissen, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Fosfaatlaxativa: acute fosfaatnephropathie, met soms irreversibele chronische nierinsufficiëntie [zie *Folia augustus 2006*].
- Sulfaatlaxativa: tijdelijke verhoging van de uricemie.

#### Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- Zie 3.5.

#### Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn laxativa op basis van minerale zouten niet geïndiceerd, vanwege het risico op elektrolytstoornissen.
- De producten moeten worden opgelost in, en ingenomen worden met een grote hoeveelheid water.
- Voorzichtig te gebruiken bij verhoogd risico van dehydratie of elektrolytenstoornissen.
- Het natriumgehalte kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 3.5.4. Contactlaxativa

Contactlaxativa stimuleren de intestinale motiliteit en de darmsecretie. In deze groep vindt men de natuurlijke en de synthetische anthrachinonderivaten, en de difenylmethaanderivaten. Sennoside B is niet meer beschikbaar sinds maart 2024.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortetermijnbehandeling, bv. als voorbereiding van een onderzoek of interventie ter hoogte van de darmen.

#### Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Ernstige dehydratie.



## Ongewenste effecten

- Darmkrampen, diarree met risico van dehydratie, vooral bij ouderen.
- Deterioratie van de nierfunctie, elektrolytenstoornissen, vooral hypokaliëmie, met spierzwakte en gewichtsverlies bij chronische inname.
- Anthrachinonderivaten: ook *pseudomelanosis coli*, overgevoeligheidsverschijnselen, bruinverkleuring van de urine.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 3.5.

## Interacties

- Zie 3.5.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn contactlaxativa niet geïndiceerd, vanwege het risico op elektrolytstoornissen.
- Let op bij gelijktijdig gebruik van diuretica wegens risico van elektrolytenstoornissen.
- Chronisch gebruik van contactlaxativa is af te raden.

### 3.5.4.1. Anthrachinonderivaten

### 3.5.4.2. Difenylmethaanderivaten

### 3.5.5. Prucalopride

Prucalopride, een selectieve agonist ter hoogte van de 5-HT-serotoninereceptoren in het colon en chemisch verwant met cisapride, stimuleert de colonmotiliteit.

## Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Therapieresistente chronische obstipatie bij volwassenen.

## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

## Ongewenste effecten

- Hoofdpijn.
- Abdominale pijn, nausea, diarree.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Inname van prucalopride wordt afgeraden tijdens de zwangerschap omdat gevallen van spontane abortus zijn waargenomen in klinische studies; een causaal verband is niet bewezen.
- Prucalopride wordt afgeraden tijdens de borstvoeding bij gebrek aan veiligheidsgegevens bij het kind.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie is prucalopride niet geïndiceerd.
- Voorzichtigheid bij patiënten met hartritmestoornissen of ischemische cardiovasculaire ziekte.
- Er is een verband gesuggereerd met suïcidegedachten.



### 3.5.6. Linaclotide

Linaclotide, structureel verwant aan bepaalde bacteriële enterotoxines, heeft een laxerend effect.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie bij volwassenen.

#### Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie.

#### Ongewenste effecten

- Soms ernstige diarree (met risico op verminderde resorptie van andere geneesmiddelen), nausea, abdominale pijn, flatulentie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van linaclotide tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).

### 3.5.7. Rectale laxativa

De rectale laxativa werken lokaal osmotisch en verwekend, en lokken een rectale contractie uit.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Fecaloom.
- Obstipatie bij bedlegerige patiënten.
- Vóór endoscopisch of radiologisch onderzoek van het distale colon.
- Vóór bevalling of chirurgische ingreep.

#### Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Sorbitol: fructose-intolerantie.
- Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek “Contra-indicaties” ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

#### Ongewenste effecten

- Irritatie van de rectale mucosa, gaande tot erosie.
- Fosfaatklysma: ook hypocalciëmie bij kinderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie indien het lavement niet direct wordt geëvacueerd.

#### Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- Rectale laxativa mogen slechts occasioneel gebruikt worden bij distale obstipatie. [zie Folia juli 2018].



### 3.5.8. Laxatieve associaties

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.5.
- Buiten het kader van darmreiniging ter voorbereiding van coloscopie (waarbij macrogolpreparaten het best bestudeerd zijn, zie 3.5.3.2.) of bariumlavement zijn deze associaties moeilijk te verdedigen.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, en bijzondere voorzorgen

- Deze van de individuele bestanddelen.
- Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek “Contra-indicaties” ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

### 3.6. Antidiarreïca

De antidiarreïca zijn hier gegroepeerd in vijf klassen:

- adsorbentia en adstringentia
- probiotica
- transitinhibitoren
- secretieremmers
- serotonine-inhibitoren.

#### Plaatsbepaling

- Zie *Folia augustus 2005 en juli 2009*.
- Antidiarreïca
  - Antidiarreïca zijn goed onderbouwd bij de symptomatische behandeling van diarree, maar de meeste studies betreffen enkel volwassenen.
  - Bij *colitis ulcerosa* moet voorzichtig omgesprongen worden met transitinhibitoren gezien het risico van toxisch megacolon.
- Rehydratie
  - Bij risicopersonen (zuigelingen, jonge kinderen, ouderen of personen met chronische aandoeningen zoals diabetes), is de aanpak van acute gastro-enteritis voornamelijk gericht op preventie en behandeling van dehydratie.
  - Orale rehydratie
    - Orale rehydratie-oplossingen kunnen bereid worden met zakjes poeder die in de apotheek verkrijgbaar zijn. Ze bevatten een mengsel van koolhydraten en zouten, dat wordt toegevoegd aan een welbepaalde hoeveelheid water.
    - Ter preventie van dehydratie bij diarree kunnen deze orale rehydratie-oplossingen aangewezen zijn. In de preventie van dehydratie wordt bij zuigelingen jonger dan 1 jaar, per dunne ontlasting, 10 ml/kg orale rehydratie-oplossing gegeven; bij kinderen ouder dan 1 jaar en bij volwassenen is dergelijke preventie meestal overbodig en wordt aangeraden vaak te laten drinken (soep, thee, ...).
    - Bij behandeling van matige dehydratie (verlies van 5% lichaamswater) wordt 50 tot 75 ml/kg over 4 tot 6 uur in frequente kleine porties aangeboden. Na rehydratie kan de normale voeding hervat worden, en wordt, zolang de diarree aanhoudt, per dunne ontlasting 10 ml/kg aangeboden.
    - Bij ernstige dehydratie (> 5% verlies aan lichaamswater), of bij mislukken van de orale rehydratie kan parenterale vochttoediening nodig zijn; dit is vaker het geval bij zuigelingen.
- Anti-infectieuze behandeling
  - Acute diarree is heel vaak van infectieuze oorsprong. In de meeste gevallen gaat het om een virale



gastro-enteritis.

- Sommige virussen, bv. het rotavirus, kunnen aanleiding geven tot epidemieën, vooral bij jonge kinderen. Men beschikt niet over geneesmiddelen die actief zijn tegen deze virussen, en men kan alleen vochtverlies compenseren en eventueel een symptomatische behandeling instellen. Vaccins tegen rotavirus zijn beschikbaar (zie 12.1.1.11.).
- Gebruik van antibiotica bij sommige acute darminfecties zoals bv. salmonellosen, kan aanleiding geven tot een verhoogde frequentie van chronische dragers van deze kiemen, en op die manier de verspreiding van de kiem in de hand werken.
- Reizigersdiarree: in sommige studies werd verkorting van de duur van de diarree vastgesteld bij behandeling met een antibacterieel middel. Antibacteriële middelen zijn bij reizigersdiarree verantwoord bij koorts > 38,5°C, etterige of bloederige diarree, of hevige buikkrampen [zie 11.1.2.2. en Folia mei 2019]. Bij patiënten met een onderliggend lijden (chronische inflammatoire darmziekten, cardiale en renale problemen) kan men bij de eerste symptomen van reizigersdiarree starten met een antibacteriële behandeling met azithromycine.
- Voor behandeling van acute diarree te wijten aan parasieten, meestal amoeben of giardia, komen vooral imidazoolderivaten in aanmerking (zie 11.3.3.).
- Voor de antibacteriële en de antiparasitaire middelen die niet alleen bij darminfecties worden gebruikt, wordt verwezen naar hoofdstuk 11. Infecties.
- Behandeling van het carcinoïdsyndroom
  - Bij het carcinoïdsyndroom is de serotoninesecretie verhoogd, met stimulatie van de motiliteit, secretie en ontsteking van het maag-darmkanaal.
  - Telotristat-ethyl, in associatie met een somatostatine-analoog, vermindert de serotoninesecretie en de stoelgangsfrequentie bij patiënten met carcinoïdsyndroom.

### 3.6.1. Adsorbentia en adstringentia

Het gaat hier om geactiveerde kool.

#### Plaatsbepaling

- Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van deze geneesmiddelen.
- Actieve kool wordt gebruikt bij sommige intoxicaties (zie Inl.7.1.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastro-intestinale stoornissen gepaard gaande met gasvorming en diarree (in afwezigheid van een ernstige ziekte).
- Als aanvulling op maagspoeling bij intoxicatie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Geactiveerde kool mag gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding.

#### Interacties

- Actieve kool (ook in lage dosis) kan de resorptie van orale anticonceptiva en van de noodanticonceptiva levonorgestrel en ulipristal verminderen [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

### 3.6.2. Probiotica en postbiotica

Heel wat probiotica en postbiotica zijn niet als geneesmiddel geregistreerd, en zijn als voedingssupplement verkrijgbaar.



## Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- De doeltreffendheid van probiotica en postbiotica bij allerlei klachten staat niet vast.
- Voor sommige preparaten is er enige evidentie van nut bij infectie met *Clostridium difficile* en bij antibiotica-geïnduceerde diarree [zie *Folia juni 2000* en *Folia februari 2016*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van diarree geassocieerd met breedspectrumantibiotica wanneer er risicofactoren zijn voor *Clostridium difficile*-diarree.
- Behandeling van acute diarree (aanvullend op rehydratie).

## Contra-indicaties

- *Saccharomyces boulardii*: ernstig zieke patiënten en patiënten met immunodepressie (omwille van de mogelijkheid van systemische infectie met *S. boulardii* bij deze patiënten).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens de SKP wordt gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden (onvoldoende gegevens).

### 3.6.3. Transitinhibitoren

Het opioïd derivaat loperamide verhoogt de tonus van de dunne darm en van het colon, en vermindert de intestinale peristaltiek.

## Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- Het gebruik van transitinhibitoren mag de aandacht voor hydrateren niet verminderen, zeker bij jonge kinderen en ouderen.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van acute diarree en van chronische diarree.
- Reizigersdiarree zonder dysenteriebeeld (bloederige diarree met koorts en algemeen ziek zijn).

## Contra-indicaties

- Kinderen onder de 2 jaar; af te raden bij kinderen onder de 6 jaar.
- Bloederige of slijmerige ontlasting met koorts (acute dysenterie)
- Actieve *colitis ulcerosa*.

## Ongewenste effecten

- Kinderen zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van transitinhibitoren.
- Obstipatie, opgeblazen gevoel, misselijkheid.
- Centraal deprimerend effect (bv. respiratoire depressie), hoofdpijn, duizeligheid, bewustzijns- en coördinatiestoornissen.
- Zelden: urineretentie, paralytische ileus, toxisch megacolon, pancreatitis, ernstige overgevoeligheidsreactie en huiduitslag, verhoogde spierspanning.
- Bij overdosering kan de narcotische antagonist naloxon gebruikt worden (zie 8.4).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- De gegevens over kortstondig gebruik tijdens de borstvoeding zijn geruststellend.



## Interacties

- Loperamide is een substraat van CYP2C8, CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie (SKP).
- Er zijn meldingen van QT-verlenging (inclusief torsades de pointes en fatale afloop) na misbruik van loperamide.

### 3.6.4. Secretieremmers

Racecadotril is een inhibitor van de enkefalinasen (enzymen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van bepaalde endogene opioïden), vooral ter hoogte van de darmmucosa. Het vermindert de intestinale hypersecretie.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- Bij de aanpak van acute diarree blijven rehydratiemaatregelen de basisbehandeling, vooral bij jonge kinderen en ouderen. De plaats van secretieremmers is zeer beperkt [zie Folia januari 2018].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en, alleen samen met orale rehydratie, bij kinderen.

#### Contra-indicaties

- Bloederige of slijmerige ontlasting met koorts (acute dysenterie).

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, rash, angio-oedeem.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- De gegevens over kortstondig gebruik tijdens de borstvoeding zijn geruststellend.

## Interacties

- Gelijktijdig gebruik met een ACE-inhibitor is af te raden wegens een verhoogd risico van angio-oedeem [zie Folia januari 2018].

### 3.6.5. Inhibitoren van de serotoninesecretie

Telotristat-ethyl inhibeert de secretie van serotonine, verantwoordelijk voor gastro-intestinale stoornissen te wijten aan het carcinoïdsyndroom (verhoging van de stoelgangsfrequentie en diarree).

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- Telotristat-ethyl kan gebruikt worden voor de behandeling van diarree bij het carcinoïdsyndroom, in associatie met een somatostatine-analoog (zie 5.5.5.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom bij volwassenen, in associatie met een somatostatine-analoog (SSA), bij onvoldoende controle van de diarree met een SSA.





## Ongewenste effecten

- Abdominale pijn, nausea, flatulentie, verminderde eetlust, hoofdpijn, perifeer oedeem, koorts, moeheid en stijging van de  $\gamma$ GT-waarden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

### 3.6.6. Papaver somniferum

Het gaat om een tinctuur van *Papaver somniferum* (Opium, onvermengd; opiumtinctuur). De eigenschappen zijn deze van morfine.

#### Plaatsbepaling

- Obstipatie is een gekend ongewenst effect van morfine. Zonder specifieke studies heeft de tinctuur van *Papaver somniferum* als indicatie in de SKP de behandeling van ernstige diarree bij volwassenen wanneer andere behandelingen falen. Bij gebruik moet rekening gehouden worden met de ongewenste effecten van de opioïden, in het bijzonder het risico van afhankelijkheid, dat in de hand wordt gewerkt door de vloeibare vorm. De tinctuur is onderworpen aan de reglementering van de “verdovende middelen”. Behandeling met de tinctuur moet worden gestart door en onder toezicht van een specialist [zie *Folia oktober 2023*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige diarree bij volwassenen, na falen van andere behandelingen.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Zie 8.3.
- Dropizol® druppels bevatten ethanol. De SKP beveelt aan om niet samen te gebruiken met disulfiram of metronidazol (risico van disulfiramreactie).

## 3.7. Inflammatoire aandoeningen van de gastro-intestinale tractus

Bij een acute aanval van inflammatoir darmlijden worden gebruikt:

- 5-aminosalicylaten: sulfasalazine en mesalazine
- systemische corticosteroiden (zie 5.4.)
- rectale corticosteroiden.
- ciclosporine (zie 12.3.1.4.)
- TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
- ustekinumab (zie 12.3.2.2.5.)
- risankizumab (zie 12.3.2.2.8.)
- vedolizumab (zie 12.3.2.7.7.)
- ozanimod (zie 12.3.2.4.7.)

Als onderhoudsbehandeling worden gebruikt:

- 5-aminosalicylaten: sulfasalazine en mesalazine
- laaggedoseerd methotrexaat (zie 9.2.1.)
- azathioprine (zie 12.3.1.2.)
- mercaptopurine (zie 13.1.2.2.)
- TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
- ustekinumab (zie 12.3.2.2.5.)
- risankizumab (zie 12.3.2.2.8.)



- vedolizumab (zie 12.3.2.7.7)
- filgotinib, tofacitinib en upadacitinib (zie 12.3.2.5.)
- ozanimod (zie 12.3.2.4.7).

## Plaatsbepaling

- *Colitis ulcerosa*
  - Bij een milde aanval worden 5-aminosalicylaten (oraal of rectaal) gebruikt. Ze kunnen worden verder gegeven als onderhoudsbehandeling.
  - Bij een ernstige aanval worden tijdelijk corticosteroiden gestart die over 3 maanden worden afgebouwd.
  - Samen met de corticosteroiden kan een onderhoudstherapie worden gestart om recidieven te voorkomen, met 5-aminosalicylaten, een immunosuppressivum (azathioprine), of een biologisch middel zoals een TNF-remmer (adalimumab, infliximab, golimumab, zie 12.3.2.1.), of vedolizumab (zie 12.3.2.7.7).
  - Filgotinib, tofacitinib, upadacitinib (zie 12.3.2.5.), ustekinumab (zie 12.3.2.2.) en ozanimod (zie 12.3.2.4.7) kunnen worden gebruikt bij patiënten met onvoldoende respons op of intolerantie of een contra-indicatie voor andere behandelingen.
- Ziekte van Crohn
  - Bij een acute exacerbatie van ziekte van Crohn worden corticosteroiden oraal, rectaal of intraveneus toegediend.
    - Bij kinderen is de behandeling voor remissie-inductie exclusieve enterale nutritie (toediening van voedingsstoffen in vloeibare vorm via een nasogastrische sonde of een gastrostomiesonde).
  - Corticosteroiden worden gestart samen met een onderhoudsbehandeling die bestaat uit een immunosuppressivum (mercaptopurine of azathioprine), methotrexaat in lage dosis of biologische middelen zoals TNF-remmers (adalimumab, infliximab, zie 12.3.2.1.) en de gehumaniseerde monoklonale antilichamen upadacitinib (zie 12.3.2.5.), ustekinumab (zie 12.3.2.2.5.), risankizumab (zie 12.3.2.2.8. en vedolizumab (zie 12.3.2.7.7).
  - Bij patiënten met de ziekte van Crohn is de evidentie van doeltreffendheid van de 5-aminosalicylaten zeer gering, ook al is deze indicatie opgenomen in de SKP.
- Eosinofiele oesofagitis
  - Orodispergeerbare budesonide is een werkzame behandeling.
  - Dupilumab kan gebruikt worden (zie 12.3.2.2.2).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID's voorzichtig worden gebruikt, gezien deze middelen de aandoening kunnen verslechteren.

### 3.7.1. Corticosteroiden

## Plaatsbepaling

- Zie 3.7.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Beclometason: colitis ulcerosa, als aanvullende behandeling in de actieve fase.
- Budesonide:
  - Ziekte van Crohn aan het terminale ileum en/of de colon ascendens: inductie- en onderhoudsbehandeling
  - Microscopische colitis
  - Niet-cirrotische auto-immune hepatitis bij volwassenen
  - Rectale vormen: colitis ulcerosa (van het rectum tot het colon descendens).



- Budesonide orodispergeerbaar: eosinofiele oesofagitis bij volwassenen.

## **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- *Zie 5.4.*
- De rectale resorptie van corticosteroiden is beperkt maar systemische ongewenste effecten zijn bij langdurig gebruik en/of hoge doses niet uit te sluiten.
- Op de website [genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl) wordt budesonide “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

### **3.7.2. Sulfasalazine**

Sulfasalazine is een azo-verbinding tussen mesalazine (aminosalicylzuur) en sulfapyridine. Mesalazine, dat verantwoordelijk is voor het effect op de darmmucosa, wordt in het colon vrijgesteld uit sulfasalazine onder invloed van de darmflora.

#### **Plaatsbepaling**

- *Zie 3.7.*

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- *Colitis ulcerosa.*
- Ziekte van Crohn (vermeld in de SKP, maar *zie 3.7.*).
- Reumatoïde artritis en *spondylitis ankylosans* (*zie 9.2.*).

#### **Contra-indicaties**

- Allergie voor sulfamiden of voor acetylsalicylzuur.
- Kinderen jonger dan 2 jaar.

#### **Ongewenste effecten**

- Nausea, braken, rash en soms ernstige huidreacties (bv. syndroom van Stevens-Johnson), DRESS-syndroom.
- Hematologische afwijkingen zoals trombocytopenie en leukopenie.
- Reversibele oligospermie.
- Zelden: nefrotoxiciteit.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Volgens onze standaardbronnen wordt, hoewel Sulfasalazine een foliumzuurantagonist is, het gebruik van een hogere dosis foliumzuur tijdens de zwangerschap bij vrouwen die Sulfasalazine gebruiken niet langer aanbevolen (*zie 14.2.2.6.*).

#### **Bijzondere voorzorgen**

- Regelmatige controle van de bloedformule en nier- en leverfunctie is aangewezen, vooral bij langdurige behandeling.
- Risico van hemolytische anemie bij G6PD-deficiëntie.

### **3.7.3. Mesalazine**

Mesalazine (aminosalicylzuur) is de actieve metabooliet van sulfasalazine, en is verantwoordelijk voor het effect op de darmmucosa.

#### **Plaatsbepaling**

- *Zie 3.7.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Colitis ulcerosa.
- Ziekte van Crohn.

## Contra-indicaties

- Allergie voor acetylsalicylzuur.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten zijn deze van sulfasalazine (*zie 3.7.2.*), maar sommige zijn minder frequent (o.a. minder invloed op de spermakwaliteit).

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie is aangewezen, vooral bij langdurige behandelingen.

## 3.8. Anale pathologie

### 3.8.1. Middelen bij hemorroïden

#### Plaatsbepaling

- Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats bij de behandeling van hemorroïden. Het vermijden van obstipatie en diarree zijn van groot belang. Bij persisterende last zal gebruik gemaakt worden van scleroseren, infraroodcoagulatie, ligatuur of een chirurgische ingreep.
- Hieronder worden de lokale preparaten opgesomd. Hun waarde staat niet vast, en ze hebben ongewenste effecten, o.a. overgevoeligheidsreacties.
- De lokale preparaten die corticosteroiden bevatten, kunnen bij langdurig gebruik aanleiding geven tot atrofie van huid en mucosa. Resorptie van het corticosteroid is niet uit te sluiten; dit is vooral belangrijk bij langdurig gebruik en tijdens de zwangerschap. Het laatste preparaat zonder corticosteroiden werd in juni 2020 uit de handel genomen.
- Een aantal geneesmiddelen voor toediening langs algemene weg hebben als indicatie in de SKP ook de symptomatische behandeling van hemorroïden en worden besproken in *1.11.* Hun werkzaamheid in deze indicatie is weinig onderbouwd.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van hemorroïden.
- Anaal eczeem en anale pruritus.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Corticosteroiden: *zie 15.2.*; lokale anesthetica: *zie 18.2.*



### 3.8.2. Middelen bij anale fissuren

#### Plaatsbepaling

- Nitroglycerine in de vorm van zalf voor anaal gebruik en diltiazemzalf (magistrale bereiding aan 2%) bleken in enkele klinische studies een positief effect te hebben op de pijn bij chronische anale fissuren.
- I.v.m. systemisch gebruik van nitroglycerine, *zie 1.2.1.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van anale fissuren.

#### Contra-indicaties

- Hypotensie en shock.
- Migraine, cerebrale of cardiale circulatiestoornis, ernstige anemie, glaucoom.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, hypotensie (*zie 1.2.1.*).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van nitroglycerine rectaal tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Interacties

- Uitgesproken hypotensie bij associëren van fosfodiësterase-type 5-inhibitoren, andere nitraten of riociguat.

### 3.8.3. Anale fistels

Darvadstrocel is een specialiteit op basis van menselijke stamcellen uit vetweefsel voor de chirurgische behandeling van complexe peri-anale fistels bij ziekte van Crohn, na falen van andere behandelingen.

Darvadstrocel is niet meer beschikbaar sinds maart 2024.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Complexe peri-anale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

#### Ongewenste effecten

- Proctalgie.
- Anale fistels en abces.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van darvadstrocel tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).



## 4. Ademhalingsstelsel

- 4.1. Astma en COPD
- 4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia
- 4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen

### 4.1. Astma en COPD

Bij astma en chronisch obstructief longlijden (COPD) worden vooral gebruikt:

- $\beta$ -mimetica (syn.  $\beta$ -agonisten): kortwerkende (SABA's) en langwerkende (LABA's)
- anticholinergica (syn. parasymphaticolytica of muscarinereceptorantagonisten): kortwerkende (SAMA's) en langwerkende (LAMA's)
- inhalatiecorticosteroïden (ICS).

Er is een beperkte plaats voor:

- leukotrienreceptorantagonisten (enkel bij astma)
- theofylline
- de monoklonale antilichamen gebruikt bij astma (besproken in 12.3.2.2., 12.3.2.7.6. en 12.4.3.).
- systemische corticosteroïden (zie 5.4.).

### Plaatsbepaling

- *Bronchiolitis en wheezing bij jonge kinderen*
  - Bij kinderen onder 1 jaar is een acute episode van wheezing en hoesten vaak te wijten aan bronchiolitis ten gevolge van infectie, bijvoorbeeld met het Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV)-infectie. De behandeling van bronchiolitis is in de eerste plaats ondersteunend met vooral aandacht voor ernstig verloopende bronchiolitis bij kinderen met risicofactoren en voor alarmsymptomen van uitputting met nood voor doorverwijzing naar een spoeddienst. Noch bronchodilatoren via inhalatie, noch inhalatiecorticosteroïden hebben een bewezen meerwaarde bij bronchiolitis [zie *Folia oktober 2016*].
  - Bij kinderen jonger dan 5 jaar met een acute wheezing-episode ten gevolge van bronchiale hyperreactiviteit zijn bronchodilatoren via inhalatie steeds aangewezen. Hierbij wordt een kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum gebruikt. Bij afwezigheid van respons of optreden van alarmsymptomen is dringende hospitalisatie vereist [zie *Folia februari 2017*].
- *Astma*
  - Gedetailleerde informatie over de aanpak van astma kan gevonden worden in de aanbevelingen van "GINA" (*Global Initiative for Asthma*, [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)).
  - De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt volgende vaccinaties aan bij patiënten met astma:
    - Vaccinatie tegen influenza bij kinderen vanaf 6 maanden en volwassenen met ernstig astma (zie 12.1.1.5.).
    - Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen vanaf 50 jaar (zie 12.1.2.6.).
    - Vaccinatie tegen COVID-19 (zie 12.1.1.16.).
  - Behandeling van acute astmasymptomen en van een astma-aanval
    - Kortwerkende  $\beta$ -mimetica (SABA's) worden in geval van symptomen (*zo nodig*) toegediend in geval van licht astma zonder risicofactor voor exacerbatie, maar bij verergering van de astma-klachten of bij te frequent gebruik van de SABA, moet een inhalatiecorticosteroïd (ICS) gestart worden.
    - $\beta$ -mimetica via inhalatie hebben een plaats als preventie (d.w.z. 10 tot 15 minuten vóór de inspanning voor kortwerkende  $\beta$ -mimetica en 30 minuten voor langwerkende formoterol en salmeterol) en als behandeling van inspanningsastma. Ze hebben ook een plaats in geval van een



astma-aanval. Hun langdurig en regelmatig gebruik volgens een vast schema is af te raden.

- Noodzaak voor toenemend of regelmatig (bv. meer dan tweemaal per week) gebruik van SABA's bij astma betekent dat de aandoening niet onder controle is, en dat een onderhoudsbehandeling met ICS moet worden gestart of dat de bestaande onderhoudsbehandeling moet worden herzien (inhalatietechniek, therapietrouw, dosering).
- De combinatie van een ICS + formoterol *zo nodig* is bij volwassenen en adolescenten >12 jaar een onderbouwde alternatief in geval van astma met een risico van exacerbatie.
- Kortwerkende anticholinergica via inhalatie (SAMA's) kunnen een additief bronchodilaterend effect geven bij dit van de SABA's, of kunnen een alternatief zijn in geval van contra-indicatie voor SABA's. Anticholinergica werken trager dan  $\beta$ -mimetica. In sommige richtlijnen worden deze middelen niet langer aanbevolen als behandeling van astma.
- Systemische corticosteroiden zijn aangewezen in geval van ernstige exacerbatie, in voldoende hoge dosis: bij volwassenen 30 à 40 mg (methyl)prednisolon per dag gedurende een 7-tal dagen. Hospitalisatie is noodzakelijk bij ernstige dyspneu, onvoldoende respons op  $\beta$ -mimetica, expiratoire piekstroom onder de 33% van de verwachte waarde en/of zuurstofsaturatie onder de 92%.
- Onderhoudsbehandeling van astma (*zie ook Folia september 2020*).
  - Inhalatiecorticosteroiden (ICS) vormen de basis van de onderhoudsbehandeling van astma.
  - De onderhoudsbehandeling wordt individueel aangepast, in functie van de symptoomcontrole. Vooraleer de behandeling opgedreven wordt, moet worden nagegaan of de patiënt niet blootgesteld wordt aan verergerende factoren en zijn behandeling correct toepast (therapietrouw, inhalatietechniek, dosering).
  - Toediening van corticosteroiden via inhalatie laat toe een gunstig effect te bekomen, terwijl de ongewenste effecten die optreden bij systemische toediening voor een groot deel worden vermeden. Ongeacht de ernst van de astma, wordt de grootste winst meestal al bereikt met lage doses ICS.
  - Een langwerkend  $\beta$ -mimeticum via inhalatie (LABA, formoterol of salmeterol) kan bij volwassenen en bij kinderen ouder dan 12 jaar (of jonger in uitzonderlijke gevallen) geassocieerd worden aan het ICS bij onvoldoende controle bij matig en ernstig astma. Het is formeel gecontra-indiceerd om bij astma de LABA's in monotherapie (d.w.z. niet geassocieerd met een ICS) te gebruiken.
  - Bij patiënten die goed gecontroleerd zijn, moet overwogen worden de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen. Volledig stoppen met een ICS wordt niet aanbevolen. GINA 2023 stelt het volgende stappenplan voor.
    - Het ICS geleidelijk verminderen
    - De LABA verminderen
    - Stoppen met continu gebruik van LABA
    - Stoppen met continu gebruik van het ICS
    - Behouden *zo nodig*: een associatie ICS + formoterol of een ICS met een SABA.
  - De leukotrieenreceptorantagonisten in monotherapie kunnen in milde gevallen een alternatief zijn bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS, maar hun effect is beperkter en er is een risico van zeldzame, maar potentieel ernstige neuropsychiatrische ongewenste effecten [*zie Folia augustus 2021*]. Bij ernstiger astma en bij onvoldoende antwoord op ICS kunnen ze er worden aan toegevoegd en zijn ze een alternatief voor het associëren van een LABA aan een ICS.
  - Tiotropium, een langwerkend anticholinergicum (LAMA), wordt voorgesteld als *add-on* behandeling (tritherapie ICS + LABA + LAMA), als alternatief voor het verhogen van de dosis ICS + LABA, bij volwassen patiënten (en uitzonderlijk vanaf 6 jaar) met persisterende luchtwegobstructie ondanks optimale behandeling met LABA + matige doses ICS. Glycopyrronium (een andere LAMA) in een vaste associatie ICS + LABA + LAMA, heeft volgens de SKP ook als indicatie astma, maar alleen bij volwassenen. Toevoegen van een LAMA zou het



exacerbatierisico kunnen verminderen, maar lijkt de levenskwaliteit of de mortaliteit niet te beïnvloeden.

- Theofylline wordt soms adjuverend gebruikt bij ernstig astma, maar heeft slechts een beperkt effect en het heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- De plaats van een chronische toediening van (neo)macroliden bij astma is onduidelijk. Bij volwassen patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig astma werd een beperkt effect gezien van azithromycine op het aantal exacerbaties. Een dergelijke behandeling dient zeer restrictief te gebeuren, en dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie.
- Omalizumab heeft als indicatie in de SKP de behandeling van patiënten met ernstig allergisch astma met bewezen IgE-overgevoeligheid en ernstige exacerbaties, die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling [zie 12.4.3.].
- Benralizumab, dupilumab, mepolizumab en reslizumab hebben als indicatie in de SKP de behandeling van patiënten met ernstig eosinofiel astma en ernstige exacerbaties, die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling [zie 12.3.2.2.].
- Tezepelumab heeft als indicatie in de SKP de behandeling van ernstig astma dat niet reageert op hooggedoseerde klassieke onderhoudsbehandelingen [zie 12.3.2.7.6.].
- *Chronisch obstructief longlijden (COPD)*
  - Gedetailleerde informatie over de aanpak van COPD kan gevonden worden in de "GOLD"-aanbevelingen (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, www.goldcopd.org*).
  - De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt volgende vaccinaties aan bij patiënten met COPD:
    - Vaccinatie tegen influenza (zie 12.1.1.5.).
    - Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen vanaf 50 jaar (zie 12.1.2.6.).
    - Vaccinatie tegen COVID-19 (zie 12.1.1.16.).
  - Stoppen met roken gaat bij COPD de achteruitgang van de longfunctie op lange termijn tegen.
  - Sommige gegevens lijken te wijzen op een licht vertraagde afname van de longfunctie met de medicamenteuze behandeling van COPD, maar dat moet nog worden bevestigd. De medicamenteuze behandeling verbetert de levenskwaliteit en vermindert het risico van exacerbaties.
  - Behandeling van symptomen en onderhoudsbehandeling van COPD [zie *Folia juni 2018*]
    - Kortwerkende  $\beta$ -mimetica (SABA's) en kortwerkende anticholinergica (SAMA's) worden aanbevolen bij lichte vormen van COPD wanneer de symptomen dit vereisen (*zo nodig*), in monotherapie of in associatie.
    - Langwerkende  $\beta$ -mimetica (LABA's) en langwerkende anticholinergica (LAMA's) worden als onderhoudsbehandeling aanbevolen bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico. De keuze voor een LAMA of LABA gebeurt best individueel, onder andere in functie van het profiel van ongewenste effecten. LAMA's lijken iets effectiever dan LABA's op het exacerbatierisico.
    - Bij COPD moeten LABA's niet systematisch samen met een inhalatiecorticosteroid (ICS) gebruikt worden, dit in tegenstelling tot wat geldt voor astma.
    - De effecten van het toevoegen van een ICS op de symptomen en de longfunctie zijn zwakker bij COPD dan bij astma. Met ICS is er een verhoogd risico van pneumonie.
    - Bij COPD-patiënten is een regelmatige herevaluatie van de risico-batenverhouding van het ICS nodig. Indien na enkele maanden behandeling met het ICS geen winst wordt vastgesteld, is het aan te raden deze behandeling te stoppen.
    - Indien monotherapie niet volstaat om de symptomen te controleren, of in geval van exacerbaties, bevelen de richtlijnen een associatie LABA + LAMA aan. Sommige gegevens tonen een superioriteit van die associaties ten opzichte van ICS + LABA [zie *Folia maart 2024*]. Met de associaties ICS + LABA is er een risico van pneumonie. De mogelijkheid een ICS en een LAMA te geven, werd niet onderzocht.
    - Tritherapie (LABA+LAMA+ICS) wordt door sommige richtlijnen voorgesteld bij patiënten met





ernstige symptomen en/of een hoog exacerbatierisico bij eosinofilie, wanneer ondanks behandeling met bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS) nog steeds exacerbaties optreden. De klinische meerwaarde van tritherapie is onduidelijk: er wordt een lichte vermindering van de exacerbaties gezien, vooral bij eosinofilie  $> 300/\mu\text{L}$ , en een lichte verbetering van de levenskwaliteit, maar ook een verhoging van het risico op pneumonie.

- De rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.
- De rol van chronische toediening van (neo)macroliden bij COPD is zeer beperkt. Er is winst in exacerbatierisico bij continue behandeling met macroliden (beste evidentie voor azithromycine) bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico ondanks optimale behandeling met bronchodilatoren + ICS. Dit dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie. Ook is er geen voordeel op de achteruitgang van de longfunctie en op de sterfte. Ten slotte blijft er onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst.
- Bij patiënten met een laag vitamine D-gehalte ( $< 25\text{nmol/L}$ ) lijkt de inname van vitamine D het risico op matige tot ernstige exacerbaties te verminderen.
- Zuurstoftherapie thuis is te overwegen bij ernstige hypoxemie.
- Op basis van enkele studies wordt het gebruik van laaggedoseerde opioïden (off-label) voorgesteld bij palliatieve patiënten met ernstige dyspneu, maar de gegevens zijn tegenstrijdig. Bij het gebruik van hoge doses werd een verhoogde mortaliteit vastgesteld.
- Behandeling van COPD-exacerbaties.
  - Bij exacerbaties moeten kortwerkende  $\beta$ -mimetica (SABA's) of kortwerkende anticholinergica (SAMA's) worden gestart, of moet de dosis ervan worden verhoogd. SABA's werken sneller dan SAMA's.
  - In geval van ernstige exacerbatie zijn systemische corticosteroiden aangewezen aan voldoende hoge dosis: 30 à 40 mg (methyl)prednisolon per dag gedurende 5 dagen (wat even doeltreffend is als 7 tot 14 dagen) [zie *Folia april 2014*].
  - Of antibiotica worden toegevoegd, zal afhangen van de ernst van de opstoot en het infectieuze bacteriële karakter (dyspneu, koorts, hoeveelheid en kleur van het sputum, CRP-waarde, radiologisch infiltraat...), van de ernst van het chronisch lijden en van patiëntkenmerken [zie ook 11.5.2.9].

## Zwangerschap en borstvoeding

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
- Voor de meeste astmageneesmiddelen wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. Uitzondering zijn de *systemisch* toegediende corticosteroiden, waarbij een teratogeen risico moet worden afgewogen tegen de ernst van de astma (zie 5.4). Bij *inhalatiecorticoiden* is bijna geen systemische opname en is de kans op teratogeniciteit minimaal.
- Vooral voor middelen die nog maar een beperkte tijd op de markt zijn, moeten de voordelen voor de patiënte en de foetus afgewogen worden tegen de mogelijke nadelen.

## Toediening en posologie

- Voor inhalatiegeneesmiddelen bij astma en COPD zijn er verschillende toedieningsvormen beschikbaar. Bijzondere aandacht moet gaan naar de kenmerken van het hulpmiddel, de compatibiliteit van het hulpmiddel met de voorzetkamer, de inhalatietechniek, en het reinigen van herbruikbaar materiaal. Herhaalde evaluatie van de inhalatietechniek is wenselijk, zeker bij ouderen en kinderen. Een



demonstratie met een placebo-toestel, gecombineerd met uitleg over de ziekte en advies over de aanpak van exacerbaties, reduceert het aantal COPD- of astma-exacerbaties met bijna 30% [zie *Folia januari 2020*] (instructiefilmpjes via [www.bvppv-sbip.be/publicaties/inhalatiefilmpjes/](http://www.bvppv-sbip.be/publicaties/inhalatiefilmpjes/)).

- Het drijfgas dat wordt gebruikt in dosisaerosolen draagt bij tot het broeikaseffect. Het schadelijkste gas is HFA 227ea (> 20 kg CO<sub>2</sub>-equivalenten/inhalator), gevolgd door HFA 134a (1-20 kg CO<sub>2</sub>-equivalenten/inhalator). In ons Repertorium worden de dosisaerosolen met HFA-gas aangeduid door de vermelding "HFA" ter hoogte van de specialiteit. Inhalatoren die een aerosol creëren door mechanische energie (Respimat®) en inhalatiepoeders bevatten geen drijfgas. De keuze van het type inhalator hangt af van de patiëntkenmerken. Wanneer de patiënt in aanmerking komt voor een inhalatiepoeder of een dosisaerosol zonder drijfgas, kan men hiervoor opteren omdat het milieuvriendelijker is.
- *Dosisaerosol*
  - Het gaat om een oplossing of suspensie voor inhalatie in een spuitbus met een doseerventiel. Een aerosol wordt gecreëerd door verneveling dankzij vrijstelling van drijfgas of door mechanische energie (Respimat®).
  - Sommige systemen zijn uitgerust met een ademgestuurd doseerventiel (Autohaler®, K-haler®).
  - Het toevoegen van een voorzetkamer aan een dosisaerosol heeft het voordeel dat minder synchronisatie vereist is tussen het ogenblik van vrijstelling van de dosis en dat van inhalatie, en vermindert orofaryngeale depositie. Er wordt aangeraden de plasticen of metalen voorzetkamers vóór het eerste gebruik en hierna wekelijks te reinigen met afwasmiddel; plasticen voorzetkamers worden best niet afgespoeld en worden aan de lucht gedroogd om het effect van statische elektriciteit van de wand te minimaliseren.
  - Bij zuigelingen, jonge kinderen en sommige ouderen is voor elk inhalatiegeneesmiddel het gebruik van een dosisaerosol met een voorzetkamer te verkiezen. Bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt meestal ook een masker gebruikt. Sommige voorzetkamers geven een auditief signaal bij correct gebruik.
- *Inhalatiepoeder*
  - Het gaat om poeder in een inhalator. Soms is het inhalatiepoeder verdeeld in capsules of in een patroon voor gebruik in een inhalator. Het aerosol wordt gegenereerd door dispersie, hiervoor is een voldoende krachtige inhalatie vereist.
  - Deze vorm laat toe het ogenblik van vrijstelling van de dosis en dat van inhalatie te scheiden.
  - Bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij patiënten met een sterk afgenomen inhalatiekracht wordt poederinhalatie niet aanbevolen. Bij de andere patiënten is poederinhalatie een goed alternatief voor de dosisaerosol met voorzetkamer.
- *Verneveloplossing of -suspensie*
  - De longdepositie is met de vernevelaar lager dan met een dosisaerosol met voorzetkamer; chronisch gebruik van een vernevelaar is alleen aangewezen wanneer correct gebruik van een dosisaerosol met voorzetkamer niet mogelijk is.
  - Om een efficiënte verneveling te bewerkstelligen, wordt best een totaal volume van 3 à 4 ml gebruikt, eventueel door aan te lengen met fysiologische zoutoplossing, en een gevalideerde vernevelaar.
  - Het is belangrijk dat er zo weinig mogelijk contact is van de ogen met bronchodilatoren, gezien het risico van een glaucoomaanval bij patiënten met gesloten-hoekglaucoom. In dat geval gebruikt men best een mondstuk in plaats van een masker.
  - Vernevelaars veroorzaken een risico op verspreiding van pathogenen. Reinigen van de vernevelaar is belangrijk om het risico van contaminatie met pathogenen zoals *Pseudomonas* zo laag mogelijk te houden.

#### 4.1.1. Bèta-mimetica

Het effect van  $\beta$ -mimetica bij bronchospasme berust vooral op bronchodilatatie door een direct relaxerend effect



op de gladde spiercellen van de luchtwegen, maar ook op protectie tegen allerlei prikkels, dit door stimulatie van de  $\beta$ -receptoren. Er zijn kortwerkende  $\beta$ -mimetica (*short acting beta-agonists* of SABA's: fenoterol, salbutamol) en langwerkende  $\beta$ -mimetica (*long acting beta-agonists* of LABA's: formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, vilanterol).

## Plaatsbepaling

- Astma
  - *Zie 4.1.*
  - Bij astma dienen de langwerkende  $\beta$ -mimetica (LABA's) steeds in associatie met inhalatiecorticosteroïden (ICS) gebruikt te worden: er zijn aanwijzingen van een toename van het aantal exacerbaties en verhoogde sterfte wanneer ze niet in associatie met ICS gebruikt worden.
  - Bij patiënten met licht astma en risico op exacerbaties is "ICS + formoterol" wanneer de symptomen het vereisen (*zo nodig*) een onderbouwde behandeling.
  - Patiënten met matig tot ernstig astma kunnen "ICS + formoterol" zowel continu als *zo nodig* nemen (MART-strategie). Deze strategie lijkt een kleine meerwaarde te hebben voor de preventie van exacerbaties.
  - De evidentie van doeltreffendheid en gebruiksveiligheid van LABA's bij kinderen, zeker onder de 12 jaar, is beperkter dan bij volwassenen. Het beoordelen van de risico-batenverhouding is dan ook moeilijker.
- COPD: *zie 4.1.*
- Voor het gebruik van  $\beta$ -mimetica in het kader van tocolyse, *zie 6.4.2.*
- Geen enkele richtlijn stelt één van de verschillende  $\beta$ -mimetica voor als eerste keuze.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortwerkende  $\beta$ -mimetica: *zo nodig* behandeling van astma en COPD, preventie en behandeling van inspanningsastma, preventie van astmasymptomen ten gevolge van blootstelling aan allergenen.
- Formoterol en salmeterol: ook preventie van inspanningsastma.
- Formoterol, salmeterol en vilanterol: onderhoudsbehandeling van astma (in combinatie met ICS) en van COPD volgens een vast schema.
- Formoterol (+ ICS, zie "Plaatsbepaling"): ook *rescue* medicatie bij astma (*zo nodig*).
- Indacaterol en olodaterol: enkel onderhoudsbehandeling van COPD.
- Salbutamol injecteerbaar: tocolyse en status asthmaticus.

## Contra-indicaties

- Voor de contra-indicaties van salbutamol bij i.v. gebruik als tocolyticum: *zie 6.4.2.*

## Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening.
- Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren, tachycardie.
- Hypokaliëmie bij hoge doses bij parenterale toediening of na verneveling.
- Zelden: paradoxale bronchospasmen (vooral bij jonge kinderen); tijdelijke verhoogde lactaatspiegel.
- Voor de ongewenste effecten van salbutamol bij tocolyse, *zie 6.4.2.*
- LABA's: vermoeden van cardiovasculaire events in het begin van de behandeling.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een



dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.

- Voor  $\beta$ -mimetica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.
- Het relaxerende effect van  $\beta$ -mimetica op de baarmoederwand is bij inhalatie veel geringer dan bij systemische toediening, maar voorzichtigheid is toch geboden in verband met mogelijke uterusatonie.
- Voor het gebruik van  $\beta$ -mimetica in het kader van tocolyse, zie 6.4.2.

## Interacties

- Verminderd effect van  $\beta$ -mimetica bij associëren met  $\beta$ -blokkers (zeker de niet-selectieve), ook bij gebruik van de  $\beta$ -blokkers in de vorm van oogdruppels (zie 1.5).
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van middelen die hypokaliëmie uitlokken, bv. diuretica of theofylline.
- Indacaterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Salmeterol is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Vilanterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen  $\beta$ -mimetica voorzichtig te worden gebruikt.

## Toediening en posologie

- De  $\beta$ -mimetica worden meestal via inhalatie toegediend (zie 4.1.).
- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.

### 4.1.1.1. Kortwerkende bèta-mimetica (SABA's)

### 4.1.1.2. Langwerkende bèta-mimetica (LABA's)

## 4.1.2. Anticholinergica

Het effect van anticholinergica bij bronchospasme berust vooral op bronchodilatatie door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen, maar ook op protectie tegen allerlei prikkels, dit door blokkeren van de muscarinereceptoren. Deze middelen hebben ook secretieremmende effecten, evenwel klinisch minder relevant.

Er zijn kortwerkende anticholinergica (*short acting muscarinic antagonists* of SAMA's: ipratropium) en langwerkende anticholinergica (*long-acting muscarinic antagonists* of LAMA's: aclidinium, glycopyrronium, tiotropium en umeclidinium).

## Plaatsbepaling

- De hinderlijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik van anticholinergica (zie Inl.6.2.3.) worden bij toediening via inhalatie grotendeels vermeden.
- Astma:
  - Zie 4.1.
  - SAMA's kunnen een additief bronchodilaterend effect geven bij dit van de kortwerkende  $\beta$ -mimetica (*short acting beta-agonists* of SABA's), of kunnen een alternatief zijn in geval van contra-indicatie voor SABA's. Anticholinergica werken trager dan  $\beta$ -mimetica.
  - Tiotropium in dosis-aerosol wordt voorgesteld als *add-on* behandeling bij volwassen patiënten



(uitzonderlijk vanaf 6 jaar) met matig tot ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks optimale behandeling met langwerkende  $\beta$ -mimetica (LABA's) + inhalaticorticosteroïden (ICS). Het effect van toevoegen van tiotropium op het exacerbatierisico is onduidelijk. Aclidinium en umeclidinium: de behandeling van astma wordt niet opgenomen als indicatie in de SKP van deze middelen.

- COPD:
  - *Zie 4.1.*
  - Anticholinergica via inhalatie worden vooral gebruikt bij COPD. Ze kunnen alleen gegeven worden of, toegevoegd aan  $\beta$ -mimetica, een bijkomend effect geven. LAMA's lijken iets effectiever dan LABA's op het exacerbatierisico.
  - Glycopyrronium: *zie Folia januari 2019*

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortwerkende anticholinergica: symptomatische behandeling van astma en COPD (*zo nodig*).
- Langwerkende anticholinergica: onderhoudsbehandeling van COPD.
- Tiotropium en glycopyrronium in oplossing voor inhalatie: ook onderhoudsbehandeling van ernstig astma (in combinatie met een ICS + LABA).

### Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening. Anticholinerge ongewenste effecten zijn: monddroogte, hartkloppingen, obstipatie, moeilijke mictie, urineretentie (*zie Inl.6.2.3.*).
- De mogelijkheid van ernstige cardiale ongewenste effecten door LAMA's blijft controversieel maar recente gegevens zijn geruststellend; er bestaat echter nog steeds een vermoeden van cardiovasculaire events bij het begin van de behandeling.
- Zelden: paradoxale bronchospasmen.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
- Voor anticholinergica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.

### Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (*zie Inl.6.2.3.*).
- Umeclidinium is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

### Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen vermijden: risico van verergering van gesloten-hoekglaucoom, pijn of onaangenaam gevoel in de ogen, visusstoornissen en cornea-oedeem.
- Bij patiënten met instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen anticholinergica voorzichtig te worden gebruikt (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).



## Toediening en posologie

- Zie 4.1. i.v.m. de toedieningsvormen voor inhalatie.

### 4.1.2.1. Kortwerkende anticholinergica (SAMA's)

### 4.1.2.2. Langwerkende anticholinergica (LAMA's)

### 4.1.3. Bèta-mimeticum + anticholinergicum

#### Plaatsbepaling

- Zie 4.1.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Associaties van kortwerkende middelen: *zo nodig* bij astma en COPD.
- Associaties van langwerkende middelen: onderhoudsbehandeling van COPD volgens een vast schema.

#### Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties, bijzondere voorzorgen, toediening en posologie

- Deze van de verschillende bestanddelen: zie 4.1.1. ( $\beta_2$ -mimetica) en 4.1.2. (anticholinergica).

### 4.1.4. Inhalaticorticosteroiden (ICS)

De inhalaticorticosteroiden (ICS) zijn vooral actief door hun anti-inflammatoire werking, en zijn in het bijzonder doeltreffend bij een eosinofiele ontsteking van de luchtwegen, waargenomen bij astma.

#### Plaatsbepaling

- Astma:
  - Zie 4.1.
  - Inhalaticorticosteroiden zijn de basis van de onderhoudsbehandeling.
  - Systemische toediening van corticosteroiden kan nodig zijn bij een ernstige astma-aanval en bij ernstig astma.
- COPD:
  - Zie 4.1.
  - De doeltreffendheid van de ICS is alleen aangetoond bij patiënten met COPD die frequente exacerbaties vertonen. Volgens de GOLD-aanbevelingen hebben ze vooral een rol bij COPD-patiënten met een astmatische component en in geval van eosinofilie  $\geq 300/\mu\text{l}$ .
  - Systemische toediening van corticosteroiden kan nodig zijn bij ernstige COPD-exacerbatie.
- Sommige hulpmiddelen stellen ultrafijne partikeltjes vrij, wat een betere longdepositie toelaat; een extra klinisch voordeel van deze vormen is niet bewezen.
- Acute laryngitis subglottica (pseudokroep): verneveling van corticosteroiden heeft een bewezen plaats bij ernstige vormen (in combinatie met andere maatregelen); voor minder ernstige vormen wordt orale toediening van corticosteroiden voorgesteld.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling.
- COPD: onderhoudsbehandeling van bepaalde ernstige vormen van COPD.

#### Ongewenste effecten

- Systemische ongewenste effecten (zie 5.4.), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses; bijnierschorsinsufficiëntie bij kinderen is vastgesteld bij dagdoses vanaf 800  $\mu\text{g}$  budesonide of



equivalent; andere systemische ongewenste effecten zoals vertraagde groei worden gezien bij lagere doses, en een gering negatief effect op de uiteindelijke lengte is niet uit te sluiten [zie *Folia april 2013*]. Bij volwassenen is er mogelijk een verhoogd fractuurrisico.

- Heesheid, faryngitis en orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch; het risico van candidose kan verminderd worden door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
- Verhoogd risico van pneumonie en van infecties met mycobacteriën bij gebruik bij COPD.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
- Voor de meeste astmageneesmiddelen wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. Uitzondering zijn de *systemisch* toegediende corticosteroïden, waarbij een teratogeen risico moet worden afgewogen tegen de ernst van de astma (zie 5.4.). Bij *inhalatiecorticoïden* is bijna geen systemische opname en is de kans op teratogeniciteit minimaal.

## Interacties

- Budesonide en fluticason zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*) met risico van systemische effecten (o.a. syndroom van Cushing) bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren (onder andere de combinatie van fluticason en ritonavir). Budesonide is daarenboven een substraat van P-gp (zie *Tabel 1d. in Inl.6.3.*).
- Mometason is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Toediening en posologie

- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.
- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van de ernst van de aandoening en het totale behandelingsschema; de dosis wordt ook bepaald door de toedieningsvorm (dosisaerosol met of zonder voorzetkamer, inhalatiepoeder, oplossing of suspensie voor verneveling, zie 4.1.).
- De behandeling wordt meestal gestart aan lage doses, welke eventueel kunnen verhoogd worden rekening houdend met het feit dat de risico-batenverhouding vooral gunstig is bij lage doses.
- Eens de toestand stabiel is, moet getracht worden de dosis te verminderen.

### 4.1.4.1. Aerosol of poeder

### 4.1.4.2. Verneveling

## 4.1.5. Langwerkend bèta-mimeticum + inhalatiecorticosteroid (LABA + ICS)

### Plaatsbepaling

- Astma:
  - Zie 4.1.
  - Associaties van een langwerkend  $\beta$ -mimeticum (LABA) en een inhalatiecorticosteroid (ICS) kunnen gebruikt worden voor de onderhoudsbehandeling van persisterend astma. Eens het astma goed





gecontroleerd is, moet overwogen worden de LABA's te stoppen, en verder alleen met ICS te behandelen, de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen, of (enkel voor formoterol) over te stappen naar een on-demand strategie ("zo nodig").

- COPD:
  - Zie 4.1.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling bij onvoldoende controle met een ICS alleen. Sommige combinaties met formoterol kunnen ook *zo nodig* gebruikt worden.
- COPD met frequente exacerbaties. Niet alle specialiteiten hebben de indicatie COPD in de SKP.

### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Zie 4.1.1. en 4.1.4.

### Toediening en posologie

- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.
- Bij kinderen moeten de doses LABA + ICS om gecontroleerd astma te bekomen, zo laag mogelijk gehouden worden.

### 4.1.6. Langwerkend bèta-mimeticum + langwerkend anticholinergicum + inhalaticorticosteroid (LABA + LAMA + ICS)

#### Plaatsbepaling

- Astma:
  - Zie 4.1.
  - Tiotropium als dosisaerosol wordt voorgesteld als adjuverende (*add-on*) behandeling bij volwassen patiënten (uitzonderlijk bij patiënten vanaf 6 jaar) met matig tot ernstig astma die slecht onder controle zijn ondanks een optimale behandeling met langwerkend  $\beta$ -mimeticum (LABA) + inhalaticorticosteroid (ICS). Het effect van de toevoeging van tiotropium op het risico van exacerbaties is onduidelijk. Aclidinium en umeclidinium hebben de behandeling van astma niet als indicatie in de SKP.
- COPD:
  - Zie 4.1.
  - Tritherapie op basis van LABA + LAMA + ICS wordt voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen wanneer ondanks bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS) minstens twee matige of ernstige exacerbaties optreden, vooral in geval van eosinofilie  $\geq 300/\mu\text{L}$ . De klinische meerwaarde van tritherapie is onduidelijk: er wordt een lichte daling van het aantal exacerbaties waargenomen, vooral in geval van eosinofilie  $> 300/\mu\text{L}$ , en een lichte winst op de levenskwaliteit. Er wordt echter ook een verhoogd risico van pneumonie vastgesteld.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Indacaterol + glycopyrronium + mometason: onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen die onvoldoende onder controle zijn met bitherapie.
- De andere combinatiepreparaten: onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD bij volwassenen bij wie bitherapie op basis van ICS+LABA of LAMA+LABA onvoldoende werkzaam is.
- Beclometason + formoterol + glycopyrronium: ook onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen





die onvoldoende onder controle zijn met bitherapie.

## **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- Zie 4.1.1., 4.1.2. en 4.1.4.

### **4.1.7. Leukotriënenreceptorantagonisten**

De leukotriënenreceptorantagonisten hebben zowel anti-inflammatoire als bronchodilaterende eigenschappen.

#### **Plaatsbepaling**

- Zie 4.1.
- Astma: onderhoudsbehandeling, als alternatief voor inhalatiecorticosteroiden bij milde vormen, bijvoorbeeld bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS, en als *add-on* bij ernstigere vormen. Leukotriënenreceptorantagonisten zijn minder doeltreffend dan ICS en er is een risico van zeldzame maar potentieel ernstige neuropsychiatrische ongewenste effecten.
- Montelukast blijkt bij allergische rinoconjunctivitis (hooikoorts) niet doeltreffender dan de orale H1-antihistaminica. Er zijn voor montelukast veel minder gegevens; het heeft eventueel een plaats bij patiënten die ook astma hebben (zie 12.4.1.). Allergische rinoconjunctivitis wordt niet als indicatie vermeld in de SKP.
- Leukotriënenreceptorantagonisten hebben geen plaats bij COPD en hebben deze indicatie niet in de SKP.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Astma: onderhoudsbehandeling, preventie van inspanningsgebonden astma.

#### **Ongewenste effecten**

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen met zelden hyperbilirubinemie en hepatitis.
- Zelden: neuropsychiatrische stoornissen zoals abnormale dromen, slaperigheid, prikkelbaarheid, angst, agitatie, hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten en gedrag, obsessief-compulsieve symptomen, stotteren [zie *Folia de décembre 2019*]; syndroom van Churg-Strauss (systemvasculitis), vooral geobserveerd bij vermindering van de dosis van de systemisch toegediende corticosteroiden.

#### **Interacties**

- Montelukast is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
- De gegevens over het gebruik van montelukast tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend.

### **4.1.8. Theofylline**

Theofylline werkt vooral door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen en heeft een ontstekingsremmend effect.

#### **Plaatsbepaling**

- Zie 4.1.



- Astma: theofylline wordt in uitzonderlijke gevallen nog gebruikt als onderhoudsbehandeling van ernstig astma, vooral wanneer inhalatiecorticosteroiden in associatie met langwerkende  $\beta$ -mimetica via inhalatie of met leukotrieenreceptorantagonisten, onvoldoende resultaat geven.
- COPD: de rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.
- Theofylline heeft bij kinderen en ouderen een negatieve risico-batenverhouding vanwege de mogelijke bijwerkingen en de nauwe therapeutisch-toxische marge.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van astma en COPD (maar zie "Plaatsbepaling").

### Ongewenste effecten

- **Theofylline is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Gastro-intestinale stoornissen, centrale effecten (slapeloosheid, angst, prikkelbaarheid, agitatie), palpitaties.
- Vooral bij overdosering (theofyllineplasmaconcentratie > 20  $\mu\text{g/ml}$ ), ook metabole effecten zoals hypokaliëmie, hartritmestoornissen, convulsies; overdosering kan fataal aflopen.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
- Gebruik in het eerste trimester is mogelijk, maar aan het einde van de zwangerschap en tijdens de borstvoeding geeft men best de voorkeur aan een andere behandeling, vanwege het risico op:
  - remmen van de uteruscontracties met verlenging van de arbeid
  - toxiciteit bij de pasgeborene (tachycardie, nervositeit, braken) bij gebruik op het einde van de zwangerschap of tijdens de arbeid, of tijdens de periode van borstvoeding.

### Interacties

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.8*).
- Hoge doses theofylline: verhoogd risico van hypokaliëmie in associatie met  $\beta$ -mimetica (vooral bij parenterale toediening of verneveling).
- Verminderd effect van adenosine.
- Erythromycine kan de plasmaconcentraties van theofylline verhogen.
- Theofylline is een substraat van CYP1A2, met o.a. verminderd effect door sigarettenrook en versterkt effect bij associëren met ciprofloxacine en norfloxacine (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*). Plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van theofylline.

### Bijzondere voorzorgen

- **Er is een nauwe therapeutisch-toxische marge en een grote variatie in metabolisatiesnelheid.**
- Voorzichtigheid is geboden bij kinderen, bij ouderen, bij patiënten met hartaritmieën of andere cardiale aandoeningen, hypertensie, epilepsie, hyperthyreoïdie, ulcus pepticum, of risico van hypokaliëmie.
- Bij hart-, lever- en nierinsufficiëntie moet de dosis gereduceerd worden.
- Voor kinderen bestaan speciale doseringsregels in verband met leeftijd en gewicht.
- Als optimale therapeutische plasmaconcentratie van theofylline wordt traditioneel 10 tot 20  $\mu\text{g/ml}$  genomen, maar een plasmaconcentratie tussen 5 en 15  $\mu\text{g/ml}$  zou even werkzaam kunnen zijn, met minder ongewenste effecten.



## Posologie

- De dosis moet individueel worden aangepast in functie van het therapeutisch effect, de plasmaconcentraties en de eventuele ongewenste effecten (zie rubriek “Bijzondere voorzorgen”).

## 4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia

### 4.2.1. Antitussiva

#### Plaatsbepaling

- Acute of subacute hoest vereist meestal geen medicamenteuze behandeling. Steeds moet gezocht worden naar de oorzaak van het hoesten; in de meeste gevallen is dit een zelflimiterende acute luchtweginfectie.
- Antitussiva hebben geen zin bij productieve hoest, want de hoest vormt een beschermingsmechanisme wanneer er sputum wordt geproduceerd.
- Chronische hoest (> 8 weken bij volwassenen en dagelijks hoesten gedurende minstens 4 weken bij kinderen) kan het gevolg zijn van blootstelling aan tabaksrook, van de inname van sommige geneesmiddelen (bv. ACE-inhibitoren), van pathologie in het neus-keel-oorgebied of van de longen, van gastro-oesofageale reflux of van een overgevoeligheid van de hoestreflex. Bij obstructieve longaandoeningen is de hoest dikwijls het gevolg van de luchtwegobstructie, en zijn bronchodilatoren en/of inhalatiecorticosteroiden aangewezen.
- De werkzaamheid van antitussiva bij droge hoest is onvoldoende onderbouwd, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Codeïne, dextromethorfan en noscapine als antitussiva werden beperkt onderzocht. Over de andere antitussiva bestaan weinig tot geen gegevens.
- Antitussiva bij kinderen [zie de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van april 2013 en juni 2015].
  - Antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar, en zijn af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar.
  - Voor oudere kinderen dient de arts te beslissen, maar gezien het gebrek aan onderbouwing en het risico van ernstige ongewenste effecten lijkt het niet wenselijk antitussiva te geven.
  - Men moet de ouders van hoestende kinderen wijzen op het feit dat hoestremming de alarmtekens van pneumonie en andere ernstige verwickelingen kan maskeren.
  - De extrapolatie van de doses voor volwassenen naar kinderen is niet onderbouwd en specifieke doseringsstudies bij kinderen ontbreken meestal.
- Codeïne en derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorphine)
  - Codeïne is een prodrug die gemetaboliseerd wordt tot morfine.
  - Deze antitussiva kunnen aanleiding geven tot misbruik. Alle codeïnepreparaten zijn sinds 2013 voorschriftplichtig [zie Folia maart 2013].
  - Codeïne kan ook als magistrale siroop voorgeschreven worden: “Suikervrije siroop voor volwassenen met 15 mg codeïnefosfaat/5 ml TMF”.
  - Codeïne wordt ook gebruikt als analgeticum (zie 8.3.).
- Dextromethorfan heeft een aantal opioïde-achtige kenmerken maar is ook een NMDA-receptorantagonist (zoals ketamine). Misbruik van dextromethorfan om psychotrope effecten te bereiken is beschreven, vooral bij adolescenten (zie Folia augustus 2019).
- Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten neemt toe.

#### Contra-indicaties

- **Alle antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar** en zijn af te raden bij kinderen tot



12 jaar.

- Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorphine zijn gecontra-indiceerd bij kinderen tot 12 jaar en af te raden bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar met ademhalingsproblemen.
- Acute astma-aanval, ademhalingsinsufficiëntie.
- Codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine: ook deze van de opioïden (zie 8.3).
- Codeïne en ethylmorphine: ook vrouwen die borstvoeding geven, ultrarapid metabolizers voor CYP2D6.
- Dextromethorfan: ook associatie met MAO-inhibitoren, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol, kamfer) bevatten, zijn gecontra-indiceerd bij kinderen met antecedenten van epilepsie of koortsstuipen. Ook deze zogenaamd "natuurlijke" hoestmiddelen zijn af te raden onder de leeftijd van 12 jaar.
- De website "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)" beoordeelt codeïne als "te vermijden" bij cirrose.

## Ongewenste effecten

- Bij ouderen en kinderen komen meer ernstige ongewenste effecten voor, ook bij gebruikelijke doses.
- Duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen.
- Afhankelijkheid: zelden bij normaal gebruik maar misbruik mogelijk vooral bij codeïne en dextromethorfan.
- Codeïne en derivaten: ook slaperigheid en sedatie; respiratoire depressie (bij overdosis).
- Dextromethorfan, noscapine: ook excitatie, verwardheid, ataxie en respiratoire depressie bij overdosering.
- Cloperastine: ook anticholinerge effecten (zie Inl.6.2.3).
- Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol) bevatten: neurologische problemen, in het bijzonder convulsies; anale of rectale letsels. Bij hoge doses risico van gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, ademhalingsproblemen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Het gebruik van antitussiva met morfineachtig effect (codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine) op het einde van de zwangerschap en tijdens de bevalling, kan bij de pasgeborene leiden tot respiratoire depressie en ontweningsverschijnselen.**
- **Codeïne en ethylmorphine zijn gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding:** met codeïne zijn ernstige problemen bij het kind beschreven indien de moeder een *ultrarapid metabolizer* van codeïne is.
- Noscapine en dextromethorfan mogen kortstondig worden gebruikt tijdens zwangerschap of borstvoeding.

## Interacties

- Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorphine, en in mindere mate dextromethorfan en noscapine: overdreven sedatie en respiratoire depressie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Dextromethorfan: serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotoninerge werking (zie Inl.6.2.4).
- Codeïne (prodrug), dextromethorfan, dihydrocodeïne en ethylmorphine (prodrug) zijn substraten van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met onder andere vertraagde omzetting van codeïne en ethylmorphine tot morfine bij associëren met een CYP2D6-inhibitor.
- Noscapine is een inhibitor van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

## Bijzondere voorzorgen

- Codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie omwille van een meer uitgesproken effect; voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omwille van een verhoogd risico van coma.



## 4.2.2. Mucolytica en expectorantia

### Plaatsbepaling

- Het nut van mucolytica en expectorantia bij hoest staat niet vast, noch bij kinderen, noch bij volwassenen.
- In verband met het gebruik bij kinderen zie *de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 25 april 2013 en 3 juni 2013*.
- Het nut van mucolytica en expectorantia, in de preventie van exacerbaties bij COPD, is niet duidelijk onderbouwd. Er werd een zeer beperkt effect gevonden, maar deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren omdat de gepubliceerde studies heel wat methodologische beperkingen kennen.
- Bij specifieke indicaties zoals mucoviscidose en beademing kunnen mucolytica via inhalatie of via instillatie in de trachea nuttig zijn.
- Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten is groter. Sinds 2020 zijn de samengestelde preparaten tegen hoest en verkoudheid uit de handel genomen. Deze beslissing van het FAGG is niet van toepassing op samengestelde hoestpreparaten op basis van planten die vergund blijven op basis van "traditioneel gebruik".
- Dornase alfa vermindert de viscositeit en de adhesiviteit van de fluïmen bij mucoviscidose. Het werd niet bestudeerd bij bronchiëctasieën van andere oorsprong.
- Acetylcysteïne wordt intraveneus gebruikt bij acute intoxicatie met paracetamol (zie 20.1.1.7).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Aandoeningen van de bovenste luchtwegen met productieve hoest.
- Acetylcysteïne: ook acute paracetamolintoxicatie.
- Dornase alfa: mucoviscidose.

### Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 2 jaar.
- Guaifenesine: kinderen jonger dan 6 jaar.
- Erdosteïne: ook ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen bij orale toediening.
- Acetylcysteïne: ook allergische reacties (tot angio-oedeem en bronchospasme) bij intraveneuze toediening bij acute intoxicatie met paracetamol.
- Ambroxol en broomhexine: zelden ook anafylactische reacties en ernstige huidreacties [zie *Folia juli 2015*].

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Acetylcysteïne en dornase alfa kunnen tijdens de zwangerschap worden gebruikt.
  - Broomhexine kan in het 2e en 3e trimester worden gebruikt.
  - Voor de andere mucolytica is er onvoldoende informatie beschikbaar.
- Borstvoeding
  - Acetylcysteïne, dornase alfa en broomhexine zijn waarschijnlijk veilig tijdens de borstvoeding.
  - Voor carbocysteïne is er onvoldoende informatie beschikbaar.

### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij (antecedenten van) ulcus pepticum.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij



patiënten op streng zoutarm dieet.

## **Posologie**

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid van deze middelen bij hoesten en fluimen en in de preventie van exacerbaties bij COPD, wordt geen dosering gegeven.

### **4.2.2.1. Cysteïnederivaten**

### **4.2.2.2. Broomhexine**

### **4.2.2.3. Dornase alfa**

### **4.2.2.4. Diverse mucolytica en expectorantia**

## **4.2.3. Preparaten op basis van planten**

Dit hoofdstuk betreft preparaten op basis van planten, vergund op basis van “traditioneel gebruik” [zie *Folia april 2011*].

## **Posologie**

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid en de veiligheid van deze middelen wordt geen dosering gegeven.

## **4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen**

### **4.3.1. Respiratoire analeptica**

#### **4.3.1.1. Doxapram**

#### **Plaatsbepaling**

- Doxapram heeft slechts een zeer beperkte plaats, bv. bij postoperatieve respiratoire insufficiëntie.

#### **4.3.1.2. Coffeïne**

#### **Plaatsbepaling**

- Coffeïne wordt gebruikt bij apneu bij de prematuur, hoofdpijn na durale punctie en postoperatieve apneu (dit laatste niet vermeld in de SKP).

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Cafeine Sterop®: hoofdpijn na een durale punctie.
- Gencebok®: primaire apneu bij premature pasgeborenen.

### **4.3.2. Surfactantia**

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling en profylaxe van respiratoire insufficiëntie van de pasgeborene (hyaliene membranenziekte).

### **4.3.3. Geneesmiddelen bij pulmonaire fibrose**

Nintedanib is een inhibitor van meerdere tyrosinekinasen.



Pirfenidon is een immunosuppressivum met antifibrotische en anti-inflammatoire eigenschappen.

### **Plaatsbepaling**

- Een lichte vertraging in de afname van de longfunctie (spirometrische criteria) is waargenomen met deze geneesmiddelen. Pirfenidon vermindert waarschijnlijk de mortaliteit.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Idiopathische pulmonaire fibrose.
- Nintedanib: ook bepaalde vormen van diffuse interstitiële longziekte.

### **Contra-indicaties**

- Nintedanib: **zwangerschap**, pinda- of soja-allergie (SKP).
- Pirfenidon: angio-oedeem bij eerder gebruik van pirfenidon, gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (zie rubriek Interacties), ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Nintedanib: diarree, stijging van de leverenzymen, bloeding en trombo-embolie; zelden ernstige leverschade, aneurysma en aortadissectie.
- Pirfenidon: gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid, levertoxiciteit (met soms fatale afloop) en hematologische toxiciteit.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Nintedanib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
- Pirfenidon: wegens een gebrek aan gegevens is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### **Interacties**

- Pirfenidon is een substraat van CYP1A2, met o.a. verminderd effect door sigarettenrook (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*); plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van pirfenidon. Volgens het SKP is gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (krachtige CYP1A2-remmer) gecontra-indiceerd.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Nintedanib: controle van de leverfunctie en de bloeddruk.
- Pirfenidon: controle van de leverfunctie voor en tijdens de behandeling.



## 5. Hormonaal stelsel

- 5.1. Diabetes
- 5.2. Schildklierpathologie
- 5.3. Geslachtshormonen
- 5.4. Corticosteroiden
- 5.5. Hypofysaire en hypothalamische hormonen
- 5.6. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel

### 5.1. Diabetes

In dit hoofdstuk worden volgende geneesmiddelen besproken:

- insulines
- metformine
- hypoglykemiërende sulfamiden
- gliniden
- glitazonen
- GLP-1-analogen (incretinemimetica)
- gliptinen (DPP-4 inhibitoren)
- gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)
- combinatiepreparaten.

Glucagon en andere maatregelen bij de aanpak van hypoglykemie worden besproken in 20.1.1.6.

#### Plaatsbepaling

- Een goede glykemieregeling alleen volstaat niet om de complicaties van diabetes af te remmen. Een multifactoriële aanpak, met correctie van andere cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, roken, hypercholesterolemie, obesitas en sedentaire levensstijl) en vroegtijdige detectie en behandeling van complicaties is minstens even belangrijk.
- Geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) wordt uitgedrukt als percentage van het totaal hemoglobine of in mmol/mol.
- Type 1-diabetes
  - Bij type 1-diabetes is de insulineproductie zeer laag, en is onmiddellijk intensieve insulinetherapie vereist, hetzij via multiëpele injecties, hetzij via een continue subcutane toediening met een insulinepomp.
  - Strikte regeling van de glykemie met insuline bij type 1-diabetes vermindert het risico van microvasculaire (bv. retinopathie) en macrovasculaire (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) langetermijncomplicaties (DCCT-studie en EDIC-studie). Continue glucosemonitoring (*continuous glucose monitoring*) wordt steeds meer toegepast.
- Type 2-diabetes
  - *Zie Folia mei 2019.*
  - Bij type 2-diabetes (meer dan 90% van de diabetespatiënten) is er meestal een combinatie van verminderde insulievrijstelling door de pancreas met een toegenomen insulineresistentie. De hypoglykemiërende behandeling moet stapsgewijs aangepast worden in functie van de evolutie van de ziekte. Bij vroegtijdige diagnose is de eerste stap een aanpassing van de levensstijl (aanpassing van de voedingsgewoonten, gewichtsverlies en regelmatige lichaamsbeweging). Gewichtsvermindering, zelfs beperkt tot 5 à 10%, en lichaamsbeweging verbeteren de glykemiecontrole. Ook gedurende het verdere verloop van de ziekte blijft aanpassing van de levensstijl belangrijk.
  - Strikte regeling van de glykemie vermindert het risico van sommige microvasculaire complicaties.





- Het effect van een strikte glykemiecontrole op macrovasculaire complicaties (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) is minder duidelijk.
  - Deze macrovasculaire complicaties zijn veruit de belangrijkste oorzaak van sterfte bij diabetici en vereisen een globale aanpak die niet enkel gericht is op de glykemiecontrole, maar ook op de levensstijl (o.a. rookstop), de controle van de bloeddrukwaarden en de lipidemie. Statines kunnen de glykemiecontrole verstoren en, in zeldzamere gevallen, aan de basis liggen van diabetes. Toch wegen de voordelen van statines op tegen deze verstoring, in secundaire preventie maar ook in primaire preventie bij patiënten van wie het individuele cardiovasculaire risico het hoogst is.
  - Winst op macrovasculaire eindpunten is aangetoond voor sommige antidiabetica: voor metformine en, bij patiënten met bestaande macroangiopathie of met een zeer hoog cardiovasculair risico, voor sommige gliflozinen en GLP-1-analogen [*zie Folia mei 2019 en Folia december 2019*]. Voor de andere antidiabetica zijn er geen bewijzen van langetermijnwinst op morbiditeit en cardiovasculaire mortaliteit.
- Bij onvoldoende controle van de glykemie met levensstijlaanpassingen, wordt een medicamenteuze behandeling ingesteld. Metformine blijft een goede keuze volgens de meeste richtlijnen, voor het behoud van de glykemiecontrole bij obese en niet-obese patiënten zonder hoog cardiovasculair en/of renaal risico. Metformine heeft een bewezen gunstig effect op microvasculaire complicaties en, bij obese patiënten, op macrovasculaire complicaties, geeft geen gewichtstoename, geen significant risico op hypoglykemie en is goedkoop.
- Bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico, of met hartfalen of nierlijden, wordt in verschillende recente richtlijnen als startbehandeling een gliflozine (of eventueel een GLP-1-analoog) voorgesteld om bepaalde complicaties van diabetes te voorkomen (*zie ook 5.1.6. en 5.1.8.*). Deze behandelopties zijn niet gebaseerd op direct vergelijkende studies met metformine. Gliflozinen en GLP-1-analogen worden momenteel niet terugbetaald als startbehandeling voor type 2-diabetes (situatie op 1/03/2024).
- Wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, zijn de mogelijke alternatieven: een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide, een gliptine (syn. DPP4-inhibitor), een gliflozine (syn. SGLT2-inhibitor), een GLP-1-analoog of eventueel pioglitazon. Voor sommige hier vermelde moleculen gelden specifieke terugbetalingscriteria (situatie op 01/03/2024).
- Bij onvoldoende controle van de glykemie met metformine in monotherapie wordt een combinatie van twee antidiabetica gebruikt. Bij de keuze moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (waarbij nierfunctie en al dan niet bestaan van een cardiovasculaire voorgeschiedenis belangrijke elementen zijn), de ongewenste effecten (vooral gewichtstoename en risico van hypoglykemie) en de contra-indicaties eigen aan elk antidiabeticum, maar ook met de prijs en de terugbetalingscriteria (*zie ook 5.1.3., 5.1.5., 5.1.6., 5.1.7. en 5.1.8.*).
- Als de glykemiecontrole onvoldoende blijft onder bitherapie, wordt een derde antidiabeticum toegevoegd.
- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes zullen, wanneer orale behandeling onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd is, injecties met insuline of met een GLP-1-analoog gestart moeten worden. Metformine wordt zolang mogelijk in de therapie gehandhaafd. In tegenstelling tot insuline, gaan GLP-1-analogen gepaard met gewichtsdaling en slechts een beperkt risico van hypoglykemie. Bij diabetes, worden GLP-1-analogen momenteel enkel terugbetaald wanneer er sprake is van obesitas (BMI  $\geq 30$ ; situatie op 01/03/2024).
- De gegevens uit direct vergelijkend onderzoek, waarin deze verschillende behandelopties geëvalueerd werden op klinisch relevante eindpunten, laten niet toe een bepaalde combinatie naar voor te schuiven als voorkeursbehandeling na metformine in monotherapie (*zie Folia februari 2023*).
- Als streefwaarde wordt meestal een HbA1c-gehalte van ongeveer 7% (53 mmol/mol) aangeraden. Die glykemische streefwaarde wordt aangepast aan de eigenschappen van de patiënt. Bij ouderen, kwetsbare personen, patiënten met lang bestaande diabetes ( $\geq 10$  jaar) en patiënten met belangrijke diabetescomplicaties, zal een minder strikte glykemiecontrole nagestreefd worden



(HbA1c 7,5 tot 8 %, d.w.z. 58 tot 64 mmol/mol). Bij jongeren en patiënten met pas ontdekte diabetes zonder comorbiditeit zal men strikt zijn (HbA1c lager dan 6,5%), gezien het positieve effect op het ontstaan van microvasculaire complicaties, maar rekening houdend met het risico van hypoglykemie.

- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes met een BMI  $\geq$  35 kg/m kan bariatrische chirurgie overwogen worden. Een dergelijke ingreep kan een (tijdelijke) remissie van de diabetes, een vermindering van het cardiovasculaire risico en een verbetering van de levenskwaliteit geven. Bariatrische chirurgie houdt echter een aantal risico's in op lange termijn ("dumping syndroom", tekort aan vitaminen en mineralen, anemie, osteoporose...). Een levenslange follow-up is dan ook noodzakelijk.
- Chronisch nierfalen:
  - Finerenon toonde een voordeel bij patiënten met chronisch nierschade met albuminurie geassocieerd aan type 2-diabetes (zie *Folia februari 2023* en 1.4.2).
  - Dapagliflozine en empagliflozine toonden een voordeel bij patiënten met chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes (zie *Folia december 2022*, *Folia september 2023* en 5.1.8).
- Chronisch hartfalen: dapagliflozine en empagliflozine toonden een voordeel als adjuverende behandeling bij chronisch hartfalen bij diabetespatiënten (en ook bij personen zonder diabetes) zie 5.1.8. et 1.3..
- I.v.m. gebruik van antidiabetica tijdens de ramadan, zie *Folia april 2016*. De risico's op hypoglykemie (in het bijzonder met insuline en hypoglykemiërende sulfamiden) en dehydratie (met gliflozinen) zijn de belangrijkste aandachtspunten.
- Naast type 1- en type 2-diabetes zijn er ook andere vormen van diabetes, die een gespecialiseerde aanpak vragen: zwangerschapsdiabetes en meer zelden MODY (maturity-onset diabetes of the young) of secundaire vormen van diabetes.

## Zwangerschap en borstvoeding

- In verband met zwangerschap en diabetes, zie *Folia december 2020*.
- Diabetes bestaande vóór de zwangerschap
  - Slecht gecontroleerde glykemie bij de conceptie en in de eerste weken van de zwangerschap leidt tot een verhoogd risico van congenitale afwijkingen. Slechte glykemiecontrole later in de zwangerschap is geassocieerd aan een verhoogd risico van macrosomie en aan complicaties tijdens de partus en in de perinatale periode. Voorafgaandelijke oppuntstelling door een diabetoloog is noodzakelijk. Het is belangrijk dat de vrouw pas zwanger wordt na enkele maanden uitstekende glykemieregeling (HbA1c  $\leq$  6,5%).
  - **Vrouwen met type 2-diabetes dienen vóór de conceptie over te schakelen naar insuline, omdat de andere antidiabetica af te raden zijn**, hoewel er voor metformine geruuststellende gegevens bestaan.
  - In het eerste zwangerschapstrimester vermindert doorgaans de behoefte aan insuline, en deze neemt opnieuw toe in het tweede en derde trimester.
- Zwangerschapsdiabetes ontstaat meestal tijdens de tweede helft van de zwangerschap. Bij de meerderheid van deze patiënten volstaat aanpassing van de levensstijl; bij een minderheid is een medicamenteuze behandeling nodig. Insuline blijft het best bestudeerde geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Sommige aanbevelingen stellen metformine voor als eerste keuze. Gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die *in utero* werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid geboden [zie *Folia december 2020*].
- Metformine en insuline kunnen gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding. Voor glibenclamide zijn er beperkte geruuststellende gegevens; over andere antidiabetica zijn er geen gegevens betreffende borstvoeding.

## Interacties

- Bij associëren van meerdere antidiabetica: verhoogd risico van hypoglykemie.



- Bij associëren met  $\beta$ -blokkers: verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie.
- Bij associëren met corticosteroiden: rekening houden met het glykemieverhogend effect van de corticosteroiden.
- Bij associëren met een antivirale behandeling voor hepatitis C (zie 11.4.5.): rekening houden met risico van hypoglykemie.

### 5.1.1. Insuline

De huidig beschikbare insulinepreparaten worden geproduceerd via recombinant-technologie (biosynthetische insuline). Het gaat om humane insulines of om insuline-analogen waarbij de structuur is gewijzigd, onder meer om de kinetiek te beïnvloeden.

#### Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Bij type 1-diabetes leveren insuline-analogen geen klinisch relevante winst op wat de glykemiecontrole betreft, maar ze zouden minder vaak hypoglykemie geven dan humane insulines. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om te bepalen of insuline-analogen een betere prognose op lange termijn geven.
- Bij type 2-diabetes zouden langwerkende insuline-analogen een praktisch voordeel hebben ten opzichte van humane insuline, maar tegen een veel hogere kostprijs (zie Folia juli 2019).
- De keuze van het preparaat, de dosis en de frequentie van de injecties worden individueel bepaald, afhankelijk van factoren zoals de karakteristieken van de patiënt, het type diabetes, het risico van hypoglykemie, het lichaamsgewicht, het dieet (tijdstippen van de maaltijden, koolhydratengehalte), de lichaamsbeweging, de inname van bepaalde geneesmiddelen, de aanwezigheid van andere aandoeningen, zwangerschap of soms, de afhankelijkheid van derden voor injecties (indien de patiënt geen zelfinjecties doet).
- Insulinetherapie moet zoveel mogelijk gestuurd worden door zelfmonitoring van de glykemie en gepaard gaan met een intensieve diabeteseducatie.
- De preparaten worden geklasseerd naargelang de snelheid waarmee de werking zich instelt en hun werkingsduur. De werkingsduur wordt ook beïnvloed door de nierfunctie, de injectiemethode en het al dan niet aanwezig zijn van lipodystrofie.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 1-diabetes.
- Type 2-diabetes, in monotherapie of in combinatie met andere antidiabetica, tijdelijk (acute glykemieontregeling bij chirurgische ingreep, trauma, ernstige infectie, ...) of permanent.
- Diabetes bestaande vóór de zwangerschap en zwangerschapsdiabetes.
- Elke andere vorm van diabetes met verminderde insulinesecretie.

#### Ongewenste effecten

- Hypoglykemie.
- (Soms sterke) gewichtstoename.
- Lipodystrofie op de plaats van injectie, vooral bij slechte injectietechniek.
- Vorming van antilichamen: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.
- Hypokaliëmie wanneer een ketoacidose of een hyperosmolair coma gecorrigeerd wordt met insulinetoediening.
- Zelden: overgevoelighedsreacties, soms gaande tot anafylactische shock.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.



## Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met  $\beta$ -blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hartfalen door pioglitazon bij associëren met insuline.
- Mogelijk verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren.

## Bijzondere voorzorgen

- Hypoglykemie moet zoveel mogelijk vermeden worden, o.a. door goede voorlichting van de patiënt, door (zelf)meting van de glucosewaarden en door aanpassing van de dosis insuline in functie van de maaltijden, de lichaamsbeweging en de zelfstandigheid van de patiënt.
- Bij nierinsufficiëntie is de insulineklaring verstoord, wat bijdraagt tot verhoging van het risico van hypoglykemie. Het kan nodig zijn de dosis insuline te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Men moet de troebele suspensie (insuline-isofaan) goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken [zie *Folia juli 2019*]. Het niet naleven van deze homogeniseringsstap kan leiden tot hypoglykemie.
- Een goede injectietechniek en roteren van de injectieplaats zijn belangrijk. Injecteren in een zone van lipodystrofie is minder pijnlijk maar leidt ook tot een slechte opname van insuline en dus een minder goede glykemiecontrole.

### 5.1.1.1. Ultrasnelwerkende insuline-analogen

Deze insuline-analogen worden gekenmerkt door een snel inzettende werking (na 10 minuten) en een korte werkingsduur (2 à 5 uur).

#### Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan (als injectie of via een insulinepomp), of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.
- Deze preparaten worden bij voorkeur een kwartier vóór de maaltijd toegediend, of soms net vóór de maaltijd, tijdens de maaltijd of kort erna (zie SKP). Bij onvoorspelbare voedselinname of bij gastroparese kan het aangewezen zijn om ze pas op het einde van de maaltijd in te spuiten.
- Voorzichtigheid bij gastroparese, wegens het toegenomen risico van hypoglykemie door de combinatie van vertraagde voedselopname en snelle insulinewerking.
- Insuline lispro in de tweemaal hogere concentratie (200 E/ml) is bestemd voor patiënten die hoge doses insuline nodig hebben. Het gebruik van deze geconcentreerde vorm moet duidelijk worden uitgelegd aan de patiënt en/of de verpleegkundige, gezien het gevaar op accidentele overdosering.

### 5.1.1.2. Snelwerkende insulines

Dit zijn humane insulines geproduceerd via recombinant-technologie. Het gaat om heldere oplossingen van kristallijne insuline.

#### Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.
- Deze preparaten worden 30 minuten tot enkele minuten vóór de maaltijd toegediend (zie SKP).
- Bij subcutane injectie begint het hypoglykemiërend effect na 20 tot 30 minuten, bereikt een maximum na 1 tot 4 uur, en duurt ongeveer 6 à 8 uur.

### 5.1.1.3. Insulines met intermediaire werkingsduur

Dit zijn humane insulines geproduceerd via recombinant-technologie, waarvan de lange werkingsduur wordt



verkregen door fixatie op protamine.

### **Toediening en posologie**

- Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus worden gegeven.
- De hypoglykemiërende werking van deze insulines begint 1 à 2 uur na de subcutane toediening en duurt 10 tot 20 uur. Een snelwerkende insuline kan hieraan geassocieerd worden.
- Men moet de troebele suspensie goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken.

#### **5.1.1.4. Langwerkende insuline-analogen**

De werkingsduur van insuline detemir is verlengd door een sterke albuminebinding, deze van insuline glargine door de vorming van subcutane microprecipitaten en deze van insuline degludec door de vorming van multihexameren in het subcutane weefsel en door binding aan albumine.

### **Toediening en posologie**

- Deze preparaten mogen uitsluitend subcutaan toegediend worden.
- De werkingsduur van insuline detemir varieert in functie van de dosis. Het wordt 1 à 2 maal per dag geïnjecteerd naargelang de omstandigheden.
- Insuline glargine heeft een langere werkingsduur, zodat slechts één injectie per dag wordt aanbevolen.
- Insuline degludec heeft de langste werkingsduur (> 42 uur). Het wordt 1 maal per dag toegediend.
- Deze insuline-analogen geven een beperkt lager risico op hypoglykemie bij type 2-diabetes in vergelijking met insuline-isofaan (*zie Folia maart 2022*).

#### **5.1.1.5. Combinatiepreparaten**

### **Toediening en posologie**

- Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus gegeven worden.
  - Combinatiepreparaten van humane insulines: 20 à 30 minuten vóór de maaltijd injecteren. Het hypoglykemiërend effect begint 20 tot 30 minuten na de subcutane injectie, en duurt 10 tot 16 uur.
  - Combinaties met een ultrasnelwerkende insuline-analoog: kort (tot 15 minuten) vóór de maaltijd injecteren. Het hypoglykemiërend effect begint ongeveer 15 minuten na de injectie, en duurt 10 tot 18 uur.
- Meestal zijn twee (of zelfs drie) toedieningen per dag nodig, maar bij sommige patiënten met type 2-diabetes volstaat één enkele subcutane toediening per dag.
- Men moet de troebele suspensie goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken.

##### **5.1.1.5.1. Combinatiepreparaten van humane insulines**

Deze mengsels bevatten een snelwerkende humane insuline en een op protamine gefixeerde insuline.

##### **5.1.1.5.2. Combinatiepreparaten met een ultrasnelwerkende insuline-analoog**

Deze mengsels bevatten een ultrasnelwerkende insuline-analoog en hetzelfde analoog gefixeerd op protamine om de werkingsduur te verlengen.

### **5.1.2. Metformine**

Metformine verhoogt de perifere gevoeligheid voor insuline en vermindert de glucoseproductie in de lever. Het stimuleert de secretie van endogene insuline niet.



## Plaatsbepaling

- *Zie 5.1.*
- Metformine is, samen met aanpassingen van de levensstijl, een goede keuze voor de behandeling van type 2-diabetes, omdat er met metformine een goede glykemieregeling bereikt wordt en het een gunstig effect heeft op micro- en macrovasculaire complicaties.
- Metformine geeft geen hypoglykemie, behalve bij belangrijke caloriereductie of overdreven alcoholgebruik. In tegenstelling tot insuline, hypoglykemiërende sulfamiden en glitazonen is er met metformine geen gewichtstoename.
- Metformine wordt ook gegeven bij de behandeling van polycystisch ovarieel syndroom, met tegenstrijdige resultaten op de vruchtbaarheid, en wordt ook voorgesteld bij insulineresistentie zonder diabetes; deze indicaties worden niet vermeld in de SKP.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

## Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Aanwezigheid van risicofactoren voor optreden van melkzuuracidose (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Algemene anesthesie en radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contraststoffen: na te leven termijnen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30ml/min), leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen; starten aan lage dosis en inname gedurende de maaltijd verbeteren de gastro-intestinale tolerantie.
- Zelden: hypoglykemie; melkzuuracidose, dikwijls fataal, vooral bij risicopersonen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*); vitamine B-deficiëntie met mogelijk pernicieuze anemie bij langdurig gebruik.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.1.*
- Bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom kan metformine verder worden gegeven tot aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap.

## Interacties

- *Zie 5.1.*
- Verhoogd risico van melkzuuracidose bij associëren met hoge doses alcohol, NSAID's of met joodhoudende contraststoffen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).

## Bijzondere voorzorgen

- **Metformine moet gestopt worden 24 uur vóór een chirurgische ingreep en vóór een radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contrastproducten, en dit tot 48 uur erna.**
- Het grootste risico op melkzuuracidose treedt op bij kwetsbare patiënten (ouderen of patiënten met hartdecompensatie of COPD) in geval van plotse vermindering van de nierfunctie door dehydratie, zeker bij gelijktijdig gebruik met NSAID's en/of ACE-inhibitoren of sartanen. Dit kan voorkomen worden door de dosis te verminderen of tijdelijk metformine te staken bij dehydratie. Patiënten met verminderde nierfunctie moeten geïnstrueerd worden hun metformine direct te stoppen bij braken en diarree.
- Andere situaties die het risico van melkzuuracidose met metformine verhogen: hoge doses, leverinsufficiëntie, excessief alcoholgebruik [*zie Folia december 2008 en Folia februari 2009*].
- Bij langdurig gebruik van metformine is het aanbevolen de vitamine B-spiegels regelmatig (1 keer om de



2 à 3 jaar) te controleren, zeker in aanwezigheid van anemie of perifere neuropathie.

## Toediening en posologie

- Men begint met lage doses die geleidelijk worden verhoogd.
- Metformine wordt tijdens of na de maaltijd genomen.

### 5.1.3. Hypoglykemiërende sulfamiden

De hypoglykemiërende sulfamiden verlagen de glykemie door stimulatie van de endogene insulinesecretie. Ze worden onderverdeeld in langerwerkende middelen (glibenclamide, gliclazide met gereguleerde afgifte, glimepiride) en korterwerkende middelen (gliquidon).

## Plaatsbepaling

- *Zie 5.1.*
- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn een behandeloptie bij onvoldoende doeltreffendheid van metformine of bij contra-indicatie voor metformine. Kortwerkende middelen geven een kleiner risico van hypoglykemie.
- De hypoglykemiërende sulfamiden verminderen de microvasculaire complicaties van type 2-diabetes, maar niet de macrovasculaire complicaties.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

## Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Allergie voor sulfamiden.
- Combinatie met gliniden.
- Glibenclamide, gliclazide en glimepiride: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral door producten met een lange werkingsduur en bij ouderen (in het bijzonder glibenclamide).
- Matige gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Overgevoeligheidsreacties t.h.v. huid en mucosa met kruisallergie met de antibacteriële sulfamiden, fotosensibilisatie.
- Zelden: cholestatische icterus, hematologische afwijkingen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.1.*
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden afgeraden tijdens de zwangerschap en borstvoeding, met uitzondering van glibenclamide. Glibenclamide wordt soms voorgesteld bij zwangerschapsdiabetes wanneer insuline en/of metformine niet wenselijk zijn [*zie Folia december 2020*].

## Interacties

- *Zie 5.1.*
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met  $\beta$ -blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren, met insulines en andere antidiabetica en ook bij associëren met antibacteriële sulfamiden en met fibraten.
- Glibenclamide: verhoogd risico van levertoxiciteit bij associëren met bosentan.





- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn substraten van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.); door interactie met andere substraten van CYP2C9 of met CYP2C9-inhibitoren kan het hypoglykemiërend effect worden gepotentialiseerd.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Voorzichtigheid in geval van nierinsufficiëntie, vooral met producten met lange werkingsduur, gezien het risico van hypoglykemie.
- Glibenclamide: risico van hemolytische anemie bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie (zie Inl.6.2.11.).

### **Toediening en posologie**

- Men begint met lage doses, vooral bij ouderen, en verhoogt de dosis geleidelijk indien na één of twee weken onvoldoende resultaat bekomen wordt.
- Kortwerkende hypoglykemiërende sulfamiden worden 20 à 30 minuten vóór de maaltijd ingenomen om de vroegtijdige insulinesecretie te verbeteren en de postprandiale hyperglykemie te beperken; langwerkende preparaten kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden genomen.

#### **5.1.4. Gliniden**

Gliniden hebben een structuur die verschilt van deze van de hypoglykemiërende sulfamiden, maar het werkingsmechanisme, stimulatie van de insulinesecretie, is vergelijkbaar.

#### **Plaatsbepaling**

- Zie 5.1.
- Het effect van repaglinide treedt sneller op dan dit van de hypoglykemiërende sulfamiden, en de werkingsduur is korter.
- Hun effect op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Type 2-diabetes.

#### **Contra-indicaties**

- Ketoacidose.
- Combinatie met hypoglykemiërende sulfamiden.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### **Ongewenste effecten**

- Hypoglykemie.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Allergische huidreacties.
- Zelden: verhoging van de leverenzymen.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zie 5.1.
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

#### **Interacties**

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met  $\beta$ -blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren.





- Repaglinide is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

### 5.1.5. Glitazonen

De glitazonen (syn. thiazolidinediones) verminderen de insulineresistentie ter hoogte van de skeletspieren en verminderen de glucoseproductie in de lever.

#### Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Pioglitazon heeft slechts een beperkte plaats, gezien de mogelijke ongewenste effecten en het ontbreken van gunstige effecten op de complicaties van type 2-diabetes.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

#### Contra-indicaties

- Hartfalen of antecedenten ervan.
- Blaaskanker of antecedenten ervan, niet onderzochte macroscopische hematurie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral in combinatie met andere antidiabetica.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.
- Water- en zoutretentie, met mogelijk uitlokken of verergeren van hartfalen.
- Zelden: leverfunctiestoornissen.
- Verhoogd fractuurrisico.
- Macula-oedeem.
- Licht verhoogd risico van blaaskanker.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

#### Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met insuline en met NSAID's.
- Pioglitazon is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

#### Bijzondere voorzorgen

- Ouderen: gezien de leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, fracturen en hartfalen) is de risico-batenverhouding ongunstig.
- Bij patiënten met risicofactoren voor hartfalen is voorzichtigheid geboden: traag opstarten en aanpassen van de dosis en nauwgezette monitoring worden aangeraden.
- Voorzichtigheid bij gebruik van pioglitazon samen met insuline of NSAID's (verhoogd risico van hartfalen).
- Het is aanbevolen de leverenzymen te controleren bij het begin van de behandeling en nadien op regelmatige basis.

### 5.1.6. GLP-1-analogen (incretinemimetica)

Dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide (niet meer beschikbaar sinds september 2023) en semaglutide zijn analogen van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); dit is een intestinaal hormoon dat de glykemiecontrole verzekert door vertraging van de maaglediging, vermindering van de glucagonvrijstelling door



de  $\alpha$ -cellen van de pancreas, en stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinevrijstelling door de  $\beta$ -cellen.

## Plaatsbepaling

- *Zie 5.1.*
- GLP-1-analogen worden gewoonlijk in associatie met andere hypoglykemiërende middelen gebruikt. In tegenstelling tot insuline geven ze gewichtsdaling.
- Sommige GLP-1-analogen (dulaglutide, liraglutide, injecteerbare semaglutide) hebben een gunstig effect op het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten, en in mindere mate bij patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten [*zie Folia mei 2019 en Folia december 2019*].
- Sommige richtlijnen stellen GLP-1-analogen voor als eerste keuze wanneer een injecteerbare behandeling overwogen wordt bij type 2-diabetes [*zie Folia mei 2019*].
- Sommige GLP-1-analogen voor subcutaan gebruik worden eenmaal per week in plaats van dagelijks toegediend.
- Semaglutide is ook in orale vorm beschikbaar [*zie Folia juni 2021*].
- Gezien het geringe risico van hypoglykemie behoren GLP-1-analogen tot de behandelopties voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt (bv. beroepschauffeurs).
- Liraglutide en semaglutide worden ook gebruikt (aan een hogere dosis) voor gewichtsbeheersing bij obese volwassenen [*zie 20.2*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes in associatie met andere antidiabetica. Dulaglutide, liraglutide en semaglutide kunnen ook in monotherapie gebruikt worden wanneer metformine niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Liraglutide (onder een andere commerciële naam): ook gewichtsbeheersing bij obese volwassenen, in combinatie met een caloriearm dieet en een verhoogde fysieke activiteit (*zie 20.2*).

## Contra-indicaties

- Ketoacidose.

## Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Hypoglykemie (zelden ernstig).
- Vaak gastro-intestinale stoornissen, geringe toename van het risico van pancreatitis en darmobstructie; galsteenvorming, cholecystitis.
- Semaglutide: mogelijk verhoogd risico van diabetische retinopathie, door een snelle daling van de glykemie (vormen voor oraal gebruik en voor injectie).

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.1.*
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

## Interacties

- *Zie 5.1.*
- Vertraging van de maaglediging, met mogelijk wijzigen van de resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Semaglutide oraal: bevat een hulpstof (natriumsalcaprozaat) die kan leiden tot een verhoogde absorptie van andere geneesmiddelen, waaronder levothyroxine. Het is raadzaam semaglutide oraal niet



tegelijkertijd met andere geneesmiddelen in te nemen.

## Bijzondere voorzorgen

- Electieve chirurgie: gezien het effect van vertraagde maaglediging en het mogelijke risico van longaspiratie tijdens de anesthesie, is het aanbevolen de behandeling stop te zetten de dag zelf (vormen voor dagelijkse toediening). Voor vormen voor wekelijkse toediening lopen de meningen uiteen over het nut van stoppen de dag zelf of tot een week ervoor. Voorwaarde voor de hervatting van de behandeling is een correcte hervatting van de voedselinname.
- Bij sommige type 2-diabetespatiënten met hoge insulinebehoefte kan door toevoegen van een GLP-1-analoog de dosis insuline geleidelijk verlaagd worden. Dit moet nauwkeurig worden opgevolgd: een te snelle dosisverlaging van insuline geeft een verhoogd risico op ketoacidose bij type 2-diabetes.
- GLP-1-analogen worden best niet gebruikt bij patiënten met diabetische gastroparese of een andere ernstige gastro-intestinale aandoening (zoals pancreatitis) wegens hun gastro-intestinale ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens bij deze populatie.

## Toediening en posologie

- De GLP-1-analogen voor injectie worden subcutaan toegediend aan een vaste dosis. De kortwerkende vormen worden 1 of 2 x per dag toegediend, de langwerkende 1 x per week.
- Semaglutide oraal: 7 mg tot max. 14 mg per dag, in één tablet (inname van twee 7 mg tabletten om een dosis van 14 mg te bereiken wordt niet aanbevolen, omdat men een verdubbeling van de dosis hulpstof dient te vermijden). In te nemen op een lege maag, zonder andere medicatie, 30 minuten voor de maaltijd, met maximaal 120 ml water.

### 5.1.7. Gliptinen (DPP-4-inhibitoren)

De gliptinen zijn inhibitoren van het dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), een enzym verantwoordelijk voor de inactivatie van de incretinehormonen *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) en *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). GLP-1 en GIP zijn intestinale hormonen die de glykemiecontrole verzekeren door vertragen van de maaglediging, stimulatie van de glucose-afhankelijke insulievrijstelling door de  $\beta$ -cellen en beïnvloeden van de glucagonvrijstelling door de  $\alpha$ -cellen van de pancreas.

## Plaatsbepaling

- *Zie 5.1.*
- De gliptinen hebben geen effect op het lichaamsgewicht. De enige beschikbare gegevens over hun effect op diabetescomplicaties zijn afkomstig van cardiovasculaire veiligheidsstudies waarin geen toename of vermindering van het cardiovasculaire risico wordt aangetoond [*zie Folia december 2020*].
- Gezien het geringe risico van hypoglykemie behoren gliptinen tot de behandelopties voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt (bv. beroepschauffeurs).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

## Contra-indicaties

- Ketoacidose.

## Ongewenste effecten

- Hypoglykemie bij associëren met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
- Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, gewrichtspijnen [*zie Folia november 2015*].
- Zelden: pancreatitis, darmobstructie, galaandoeningen.
- Mogelijk verhoogd risico van hartfalen [*zie Folia juli 2020*].



- Alogliptine en vildagliptine: zelden ook leverstoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

## Interacties

- Zie 5.1.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Vildagliptine (en waarschijnlijk ook met de andere gliptinen): verhoogd risico op angioedeem bij gelijktijdig gebruik met ACE-inhibitoren.
- Linagliptine, saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen en patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- De leverfunctie controleren vóór en tijdens de behandeling.

### 5.1.8. Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)

De gliflozinen zijn inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de terugresorptie van glucose in de nieren, met uitlokking van glucosurie. Het mechanisme van hun gunstig effect bij hart- en nierinsufficiëntie is nog onvoldoende gekend.

## Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Gliflozinen veroorzaken een lichte gewichtsdeling en hebben een gering risico van hypoglykemie.
- Bij type 2-diabetici met bestaande macroangiopathie of met hoog cardiovasculair risico rapporteert men:
  - bemoedigende resultaten op bepaalde cardiovasculaire (ischemische) complicaties van diabetes met canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine ; het voordeel in absolute waarde is beperkt [zie Folia februari 2017, Folia april 2017, en Folia mei 2019].
  - een daling van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (zie Folia februari 2021).
  - een renoprotectief effect bij diabetische nefropathie met macro-albuminurie [ zie Folia oktober 2019 en Folia februari 2021].
- Studies tonen ook een gunstig effect voor dapagliflozine en empagliflozine, bij hartfalen en bij chronische nierinsufficiëntie met belangrijke albuminurie, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes. Deze indicaties zijn opgenomen in de SKP en voor sommige ervan wordt een terugbetaling voorzien onder bepaalde voorwaarden (situatie op 1/03/2024) [zie 1.3. , Folia februari 2021 en Folia mei 2022].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Dapagliflozine en empagliflozine: ook symptomatisch chronisch hartfalen en chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes.

## Contra-indicaties

- Antecedenten van ketoacidose onder behandeling met gliflozines waarbij geen andere uitlokkende gebeurtenis werd geïdentificeerd.



- Type 1-diabetes.

## Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
- Zeer vaak: genitale candidose bij de vrouw en symptomen van volumedepletie bij ouderen  $\geq 75$  jaar.
- Vaak: urineweginfecties, genitale candidose bij de man, polyurie (met dorst, obstipatie, duizeligheid).
- Minder vaak : hypotensie en syncope.
- Soms: acute nierinsufficiëntie, van voorbijgaande aard.
- Risico van diabetische ketoacidose “met een atypische presentatie” (zonder uitgesproken verhoogde glykemie) en nood voor dringende hospitalisatie; patiënten moeten op de hoogte zijn van de alarmsymptomen zoals nausea en braken, epigastrische pijn, overmatige dorst, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, slaperigheid.
- Necrotiserende fasciitis van het perineum of gangreen van Fournier (zeldzaam) [zie *Folia september 2019*]
- Mogelijke verhoging van het fractuurrisico. Het is niet duidelijk of het gaat om een direct effect op de botkwaliteit, dan wel om een verhoogd valrisico (door vermindering van het plasmavolume).
- Canagliflozine: verhoogd fractuurrisico, vooral bij oudere patiënten; dit zou verband kunnen houden met verminderde botmineraaldichtheid [zie *Folia juli 2020*].
- Canagliflozine: verhoogd risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen [zie *Folia augustus 2017*].
- Dapagliflozine en empagliflozine: mogelijk verhoogd risico van bepaalde kankers (*risk management plan* EMA, studies lopende).

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.1.*
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

## Interacties

- *Zie 5.1.*
- Hypoglykemie bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide of insuline.
- Toename van het effect van thiaziden en lisdiuretica.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Empagliflozine en canagliflozine zijn substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Het hypoglykemiërend effect van gliflozinen neemt af wanneer de renale creatinineklaring lager is dan 60 ml/min.
- De nierfunctie controleren voor de start van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen.
- Er werd een risico van amputatie van de onderste ledematen beschreven met bepaalde gliflozines (*zie Folia augustus 2017*), regelmatige voetcontroles zijn daarom aan te raden.
- Voorzichtigheid bij patiënten met risico van volumedepletie zoals patiënten onder diuretica, ouderen. Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van de gliflozinen te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Het is raadzaam de gliflozines tijdelijk te stoppen bij majeure chirurgische ingreep (1 tot 3 dagen ervoor, afhankelijk van de bron) of hospitalisatie wegens ernstige ziekte, tot de patiënt stabiel is, wegens risico van dehydratie, elektrolytenstoornissen en diabetische keto-acidose.
- Risico van diabetische ketoacidose met een atypische presentatie: screening van risicofactoren (acute situaties met risico van dehydratie of langdurig vasten, situaties waarin insulinedosis verlaagd is, ...) en monitoring worden aangeraden.



### 5.1.9. Combinatiepreparaten

Het mogelijk voordeel op het vlak van in verband met therapietrouw moet afgewogen worden tegen de beperkte dosisaanpassingsmogelijkheden en het risico van ongewenste effecten.

De associatie canagliflozine + metformine is niet meer beschikbaar sinds juni 2021.

De associatie insuline glargine + lixisenatide is niet meer beschikbaar sinds augustus 2021.

De associatie saxagliptine + metformine is niet meer beschikbaar sinds juli 2022.

De associaties ertugliflozine + sitagliptine en ertugliflozine + metformine zijn niet meer beschikbaar sinds november 2022.

### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Zie 5.1.2. (metformine), 5.1.7. (gliptinen), 5.1.8. (gliflozinen), 5.1.1. en 5.1.6..

## 5.2. Schildklierpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- thyroïdhormonen
- thyrotropine alfa
- thyreostatica
- jood.

### 5.2.1. Thyroïdhormonen

Levothyroxine (tetrajoodthyronine of T) wordt in de lever en andere weefsels gedeeltelijk omgezet tot liothyronine (trijoodthyronine of T).

De halfwaardetijd van T is 6 à 7 dagen, en de *steady-state* wordt bij dagelijkse toediening slechts bereikt na 6 tot 8 weken; het effect kan meerdere weken na stoppen van de behandeling aanhouden.

#### Plaatsbepaling

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie is een goed gedocumenteerde indicatie van thyroïdhormonen. Ze worden ook bij bepaalde gevallen van struma gebruikt. Thyroïdhormonen worden niet meer gebruikt voor de behandeling van benigne nodules.
- Het gebruik van thyroïdhormonen bij obesitas en bij amenorroe of steriliteit die niet berust op schildklierstoornissen heeft geen zin en is gevaarlijk wegens het risico van thyreotoxicose.
- Toediening van thyroïdhormonen bij subklinische hypothyreoïdie heeft geen bewezen voordeel [zie *Folia maart 2019*]. Er bestaat hierover wel discussie bij TSH-waarden > 10 mE/L [zie *Folia maart 2019*], of in geval van onvruchtbaarheid en zwangerschapswens. Bij ouderen is de risico-batenverhouding ongunstig bij TSH-waarden < 20 mE/L (zie *Folia juni 2022*). Er zijn specifieke aanbevelingen voor de behandeling bij zwangere vrouwen.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie.
- Sommige vormen van euthyroid struma.
- Profylactische behandeling na een schildklieroperatie.
- Ziekte van Graves-Basedow, in associatie met thyreostatica, om euthyreoïdie te behouden.

#### Contra-indicaties

- Onbehandelde thyreotoxicose.

#### Ongewenste effecten

- Voorkamerfibrillatie, ischemische hartaandoeningen en fracturen, en ook klachten zoals agitatie, angst,



slapeloosheid, gewichtsverlies, tremoren, hypertensie en palpitaties, vooral bij te hoge doses of te snelle dosisverhoging.

## Zwangerschap

- Van bij het begin van de zwangerschap wordt bij een vrouw met hypothyreoïdie een verhoging van de dosis levothyroxine aanbevolen (hogere behoefte aan schildklierhormoon tijdens de zwangerschap; risico's voor moeder en kind in geval van onderdosering). Regelmatige controle van de schildklierfunctie wordt aanbevolen.
- **Bij behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum tijdens de zwangerschap is associëren van levothyroxine aan dit thyreostaticum gecontra-indiceerd.**

## Interacties

- Verminderde resorptie van levothyroxine bij gelijktijdige inname van ijzer, magnesium, calcium, antacida; een interval van 3 tot 4 uren tussen de innames is aangewezen; voor melkproducten en sojaproducten is een interval van 60 minuten tussen de innames aangewezen.
- Verminderde resorptie van levothyroxine (door verandering van de maag-pH) bij chronische behandeling met een PPI.
- Levothyroxine versterkt het anticoagulerend effect van vitamine K-antagonisten.
- Amiodaron en dexamethason blokkeren gedeeltelijk de omzetting van T naar T<sub>4</sub>.
- Orale oestrogenen, enzyminductoren (zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) en sommige protease-inhibitoren kunnen de vrije thyroxineconcentratie verlagen. Het kan daarom nodig zijn het TSH op te volgen en zo nodig de dosis levothyroxine te verhogen. Controleer de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen, enzyminductoren of protease-inhibitoren.

## Bijzondere voorzorgen

- **Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie Inl.6.2).**
- Vooral bij ernstige hypothyreoïdie, bij hartlijden en bij ouderen is voorzichtigheid geboden: thyroïd hormonen versnellen het hartritme en verhogen het zuurstofverbruik van het myocard.
- Bij starten van een behandeling met levothyroxine bij diabetische patiënten kunnen verhoogde doses insuline of orale antidiabetica nodig zijn.
- Wanneer een langdurige PPI-behandeling wordt opgestart bij patiënten op levothyroxine, is opvolging van het TSH aangewezen.

## Posologie

- De gebruikelijke onderhoudsdosis levothyroxine bedraagt bij volwassenen 75 tot 150 µg per dag. Deze wordt bepaald in functie van de klinische evolutie en van de TSH-concentraties of, bij secundaire hypothyreoïdie van hypofysaire of hypothalame oorsprong, van vrij T<sub>4</sub>.
- Bij patiënten ouder dan 50 jaar met cardiovasculaire antecedenten en bij ouderen, wordt de behandeling gestart met lage doses levothyroxine (12,5 tot 25 µg per dag); slechts geleidelijk verhogen, vooral bij ouderen.
- TSH-bepaling 6 weken na elke dosisverandering, dan jaarlijks wanneer de behandeling gestabiliseerd is.
- Eén enkele toediening daags van levothyroxine volstaat, in te nemen op een lege maag 30 minuten vóór het ontbijt (60 minuten indien ontbijt met zuivel- of sojaproducten), zonder andere geneesmiddelen (zie *Folia december 2023*).

### 5.2.2. Thyrotropine alfa

#### Plaatsbepaling

- Thyrotropine alfa is een recombinant thyroïdstimulerend hormoon, gebruikt voor diagnostische en therapeutische doeleinden, o.a. ter voorbereiding van toediening van radioactief jood bij



thyroïdcarcinoom.

### 5.2.3. Thyreostatica

#### Plaatsbepaling

- De thioamides (syn. thioureumderivaten) vormen de basis van de medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie bij de ziekte van Graves-Basedow. Thiamazol is de best gedocumenteerde molecule en een goede keuze, behalve tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.
- Thyreostatica zijn niet geïndiceerd bij toxisch adenoom en bij multinodulair toxisch struma, tenzij als voorbereiding van een (hemi) thyroïdectomie of een jood-131 therapie. Ze hebben geen plaats bij thyreïditis.
- Een  $\beta$ -blokker zoals propranolol kan aangewezen zijn om de symptomen te onderdrukken bij thyreotoxicose of bij een thyreotoxische crisis, en cardiale problemen te vermijden (zie 1.5.); propranolol remt daarenboven de omzetting van T tot T.
- Thyreostatica worden soms ook gebruikt ter preventie van hyperthyreoïdie bij toediening van joodhoudende contraststoffen bij personen met een risico van slechte tolerantie van de effecten van jood, in het bijzonder bij oudere patiënten (indicatie niet vermeld in de SKP).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperthyreoïdie ten gevolge van de ziekte van Graves-Basedow, vooral bij patiënten jonger dan 40 jaar.
- Voorbereiding tot strumectomie of een behandeling met radio-actief jood.

#### Contra-indicaties

- Thiamazol: leverinsufficiëntie (SKP).
- Thiamazol: voorgeschiedenis van pancreatitis

#### Ongewenste effecten

- Hypothyreoïdie (reversibel bij stoppen van de behandeling), struma.
- Rash, pruritus, haarverlies, gastro-intestinale stoornissen.
- Agranulocytose, meestal tijdens de eerste drie maanden van de behandeling (reversibel maar ernstig, zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Zelden: ernstige hepatitis en vasculitis (hoger risico met propylthiouracil), artritis.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Thyreotoxicose is een ernstige bedreiging voor een normaal verloop van de zwangerschap.
- Met propylthiouracil en thiamazol kunnen afwijkingen van de schildklier bij de pasgeborene (hypothyreoïdie, struma) optreden (zelden).
- Met beide thyreostatica wordt een verhoogd risico van teratogeniteit beschreven; dit risico is hoger met thiamazol. **Thiamazol is daarom af te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.** Als een thyreostaticum aangewezen is kort vóór de conceptie en gedurende het eerste trimester zal men propylthiouracil aanraden. In het tweede en derde trimester wordt de voorkeur gegeven aan thiamazol wegens een hoger risico van levertoxiteit bij de moeder met propylthiouracil.
- **Tijdens de zwangerschap is combineren van levothyroxine met een thyreostaticum gecontra-indiceerd. Het thyreostaticum moet aan laagste mogelijke dosis worden gegeven (SKP).**

#### Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten door vertraagde afbraak van de stollingsfactoren.

#### Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van agranulocytose moet men de patiënt verwittigen elke koorts of elk teken van





infectie onmiddellijk te melden. Wekelijkse hematologische controle is noodzakelijk de eerste maand (volgens de SKP) en in geval van infectie.

- Thyroïdhormonen worden vaak aanvullend toegediend om een iatrogene hypothyreoïdie of hypertrofie van de schildklier te behandelen, veroorzaakt door het gebruik van thyreostatica.
- Bloedformule en leverfunctie controleren alvorens de behandeling te starten.

## Posologie

- De dosering hieronder vermeld is deze bij de start van de behandeling. Bij ernstige thyreotoxicose kunnen hogere doses nodig zijn.
- Men dient hoge doses te geven zolang tekenen van hyperthyreoïdie bestaan en de plasmaconcentraties van schildklierhormoon verhoogd zijn.
- Bij de ziekte van Graves-Basedow wordt in functie van de schildklierparameters de dosis geleidelijk afgebouwd naar een onderhoudsbehandeling die minimum 12 à 18 maanden wordt voortgezet, tot een klinisch en biologisch stabiele situatie verkregen wordt.

### 5.2.4. Jood

#### Plaatsbepaling

- Jood wordt soms gebruikt bij een thyreotoxische crisis of bij voorbereiding voor chirurgie.
- Radioactief jood van lage activiteit (microcurie) wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden, radioactief jood van hoge activiteit (millicurie) voor behandeling van bepaalde vormen van thyreotoxicose en van schildklierkanker.
- Voor de preventie van de negatieve effecten van radioactief jood op de schildklier in geval van een nucleair accident stelt de Belgische overheid kaliumjodidetabletten ter beschikking van de inwoners van de risicozones [zie *Folia april 2018*].

## 5.3. Geslachtshormonen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- oestrogenen
- selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren
- progestagenen
- androgenen en anabole steroïden
- anti-androgenen
- gonadoreline-analogen
- gonadoreline-antagonisten
- selectieve progestageenreceptor-modulatoren.

In hoofdstuk 6. worden de geslachtshormonen gebruikt voor anticonceptie (zie 6.2), voor behandeling van menopauzale klachten en als hormonale substitutie (zie 6.3), in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5) en in verband met lactatieremming (zie 6.8) besproken, evenals de progestagenen (zie 6.6) en de anti-progestagenen (zie 6.7). De aromatase-inhibitoren worden besproken in 13.5.3.

### 5.3.1. Oestrogenen

Oestrogenen worden gebruikt in het kader van hormonale substitutie en van behandeling van menopauzale klachten (zie 6.3), van anticonceptie (zie 6.2) en bij de voorbereiding van embryotransfer (zie 6.5). De natuurlijke oestrogenen (estradiol, estron en estriol) ondergaan na orale toediening een belangrijk eerstestap-effect ter hoogte van de lever. Dit kan worden vermeden door parenterale toediening (vaginaal, transdermaal of intramusculair); voor intramusculaire toediening worden esters met lange werkingsduur gebruikt. Ethinylestradiol is een synthetisch derivaat dat minder eerstestap-afbraak ter hoogte van de lever ondergaat; het wordt vooral in oestroprogestatieve anticonceptiva gebruikt (zie 6.2).



### 5.3.2. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren

Deze middelen hebben, naargelang het weefsel, agonistische of antagonistische effecten op de oestrogeenreceptoren. Clomifeen en tamoxifen werden vroeger aangeduid als “anti-oestrogenen”. Clomifeen wordt besproken bij de middelen in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5.), bazedoxifeen en raloxifeen bij de middelen tegen osteoporose (zie 9.5.3.), tamoxifen en fulvestrant bij de antitumorale middelen (zie 13.5.).

### 5.3.3. Progestagenen

Progestagenen worden gebruikt in het kader van anticonceptie (zie 6.2.), hormonale substitutie (zie 6.3.) en diverse gynaecologische indicaties (zie 6.6.).

### 5.3.4. Androgenen en anabole steroïden

#### Plaatsbepaling

- Voor nandrolon is het anabole effect meer uitgesproken dan het androgene effect. Het gebruik van nandrolon bij cachexie of postoperatief wordt betwist.
- De verwachte winst en de mogelijke risico's van de behandeling (risico op thrombo-embolie, cardiovasculair risico (controversieel), enz.) moeten geval per geval tegen elkaar worden afgewogen. Er zijn geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte in afwezigheid van hypogonadale klachten. Testosteron is niet meer beschikbaar in orale vorm in België en de biologische beschikbaarheid na cutane toediening is wisselend.
- Androgenen worden ook gebruikt bij genderdysforie met wens tot masculinisatie (indicatie niet opgenomen in de SKP).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Androgenen
  - Substitutie therapie bij primair of secundair hypogonadisme bij de man.
  - Hypopituitarisme.
  - Vertraagde groei en ontwikkeling bij verlate puberteit.
  - Erectiele dysfunctie door androgeendeficiëntie.
- Anabolica (nandrolon)
  - Negatieve stikstofbalans, bv. na zware ziekten, trauma of chirurgische ingrepen (zie rubriek "Plaatsbepaling").

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Prostaatkarcinoom.
- Levertumoren of antecedenten ervan (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Viriliserend effect bij de vrouw en prepubertair, afhankelijk van het gebruikte preparaat en de dosering, soms reeds bij zeer lage doses.
- Libidoverhoging, priapisme.
- Testiculaire atrofie, afwijkingen van het sperma, gynaecomastie.
- Water- en zoutretentie, hypercalciëmie, dyslipidemie, leverafwijkingen (zelden met cholestatische icterus).
- Erythrocytose met bloedhyperviscositeit waardoor risico van trombo-embolische verwickelingen, vooral veneuze maar mogelijk ook arteriële, vooral bij risicopersonen (ouderen, patiënten met slaapapneu) en bij suprafysiologische doses..
- Verhoging van het prostaatvolume, vermoeden van ongunstig effect op progressie van prostaatkanker.
- Vroegtijdig sluiten van de groeischijven bij het kind, met groeistilstand.



- Bij toediening op de huid: ook lokale reacties (o.a. erytheem, jeuk) ter hoogte van de applicatieplaats.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

## Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Testosteron is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden indien water- en zoutretentie een risico vormt.
- Voorzichtigheid bij patiënten met obstructief slaapapneu-syndroom, polycytemie of ongecontroleerde hypertensie.
- Bij langdurige behandeling is regelmatige controle van het hematocriet aangewezen.
- Controle van het PSA-gehalte wordt aanbevolen bij patiënten (tussen 40 en 70 jaar) met hoog risico op prostaatkanker.
- Bij toediening op de huid: risico van overdracht van androgenen naar andere personen via direct huidcontact [zie Folia juni 2011].

## Toediening en posologie

- Androgenen en anabole steroïden worden aangebracht op de huid (onder vorm van gel), worden intramusculair toegediend onder vorm van esters met verlengde werking, of worden oraal toegediend. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is gering (androgenen of anabole steroïden zijn niet meer beschikbaar in orale vorm in België sinds oktober 2022). De systemische concentraties na toediening via de huid zijn wisselend.
- Hieronder wordt alleen de gebruikelijke dosering voor substitutie bij hypogonadisme gegeven.

### 5.3.5. Anti-androgenen

Apalutamide, bicalutamide, cyproteron, enzalutamide en flutamide zijn antagonisten ter hoogte van de androgeenreceptoren. Abirateron is een androgeensyntheseremmer.

Abirateron, apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide en flutamide worden uitsluitend gebruikt bij prostaatcarcinoom en worden besproken bij de antitumorale middelen (zie 13.5.4.).

## Plaatsbepaling

- De vaste associatie van cyproteron + ethinylestradiol wordt voorgesteld:
  - bij uitgesproken hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd; vooraf dient men aanwezigheid van een androgeensecreterende tumor uit te sluiten;
  - bij therapieresistente androgene acne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er is weinig evidentie dat deze associatie bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva en het trombo-embolisch risico is hoger dan dit van de tweedegeneratie-anticonceptiva.
  - als anticonceptivum heeft deze associatie een negatieve risico-batenverhouding, behalve in geval van hirsutisme of therapieresistente acne.
  - soms, voor het onderdrukken van de hormoonproductie bij transgenderpersonen (*off-label* gebruik).
- Anti-androgenen worden (meestal in combinatie met een gonadoreline-analoog) gegeven bij gevorderd prostaatcarcinoom (zie 13.5.4.).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Cyproteron
  - Man: hyperseksualiteit, prostaatcarcinoom.
  - Vrouw: hyperandrogenisme. In combinatie met ethinylestradiol: matige tot ernstige acné (maar zie



“Plaatsbepaling”).

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Maligne tumoren (tenzij prostaatcarcinoom).
- Meningioom of antecedenten ervan.
- Moeilijk te regelen diabetes.
- Arteriële of veneuze trombo-embolie, of antecedenten ervan.
- Depressie.
- Leverinsufficiëntie, levertumoren (SKP).

## Ongewenste effecten

- Afwijkingen van het sperma, hyperprolactinemie, gynaecomastie met soms galactorroe, verminderde libido, warmte-opwellingen.
- Neurasthenie, depressie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit.
- Veneuze trombo-embolie, vooral in combinatie met ethinylestradiol.
- Bij chronisch gebruik: gedaalde botdensiteit, stijging van de glykemie, cognitieve stoornissen (signaal).
- Meningioom bij langdurig gebruik en bij hoge doses (*zie Folia november 2022*), levertumoren.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

## Interacties

- Cyproteron: excessief alcoholgebruik vermindert de anti-androgene effecten die bij hyperseksualiteit worden beoogd.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.

### 5.3.6. Gonadoreline-analogen

Gonadoreline, ook nog LHRH, LRH, LRF of GnRH genoemd, is verantwoordelijk voor synthese, opstapeling en afscheiding van de hypofysaire gonadotropinen FSH en LH. Busereline, gosereline, leuproreline en triptoreline zijn synthetische analogen van gonadoreline met agonistische werking op de LHRH-receptoren. Zij veroorzaken initieel een stimulatie van de gonadotropinesecretie en nadien, bij chronisch gebruik, een inhibitie.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Busereline
  - Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
  - Endometriose en uteriene fibromen.
- Gosereline
  - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
  - Behandeling van gevorderde hormoondependente borstkanker bij pre- en perimenopauzale vrouwen.
  - Ovariële suppressie (in associatie met tamoxifen of exemestan) bij de jonge vrouw met borstkanker met hoog risico van recidief.
  - Endometriose en uteriene fibromen.
- Leuproreline
  - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
- Triptoreline
  - Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
  - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.



- Endometriose en uteriene fibromen.
- *Pubertas praecox*.
- Hyperseksualiteit bij de man.

### **Contra-indicaties**

- **Zwangerschap en borstvoeding**, onverklaarde vaginale bloeding.
- Busereline: ook hormoondependente tumoren.

### **Ongewenste effecten**

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Ovariële cysten door stimulatie van de gonadotrofinesecretie bij het begin van de behandeling; bij pulsatiele toediening is dit zeldzaam.
- Symptomen van oestrogeengebrek (warmte-opwellingen, verminderde libido, vaginale atrofie) of androgeengebrek (warmte-opwellingen, erectiestoornissen).
- Bij chronisch gebruik: gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie, cognitieve stoornissen (signaal).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

### **Bijzondere voorzorgen**

- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) en de botmineraaldichtheid opgevolgd te worden.

## **5.3.7. Gonadoreline-antagonisten**

De gonadoreline-antagonisten inhiberen de gonadotropinesecretie, zonder initiële stimulatie.

Relugolix in combinatietherapie wordt ook voorgesteld voor de behandeling van symptomen die geassocieerd zijn aan fibromen en endometriose. Het wordt besproken in 6.9..

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Degarelix en relugolix: gevorderd hormoononafhankelijk prostaatscarcinoom.
- Cetrorelix en ganirelix: in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5).

### **Contra-indicaties**

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cetrorelix: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Ganirelix: nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Warmte-opwellingen, gewichtstoename, libidostoornissen.
- Degarelix (chronisch gebruik): gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie, cardiovasculaire problemen, cognitieve stoornissen (signaal).
- Relugolix (chronisch gebruik): musculoskeletale pijn, anemie, gynaecomastie, slapeloosheid, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, hypertensie, hyperhidrose, huiduitslag, stijging glycemie, triglyceriden en -cholesterol, cognitieve stoornissen (signaal).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**



## Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurige behandeling dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) en (voor degarelix) de botmineraaldichtheid opgevolgd te worden.

## 5.4. Corticosteroiden

In dit hoofdstuk worden de corticosteroiden besproken die systemisch of *in situ* (bv. intra-articulair) worden toegediend. De corticosteroiden gebruikt voor inflammatoir darmlijden worden besproken in hoofdstuk 3.7.1., de corticosteroiden bestemd voor inhalatie worden besproken in hoofdstuk 4. *Ademhalingsstelsel*, de preparaten voor dermatologisch gebruik in hoofdstuk 15. *Dermatologie*, de preparaten voor oftalmologisch gebruik in hoofdstuk 16. *Oftalmologie*, en de preparaten voor gebruik in neus-keel-oren in hoofdstuk 17. *Neus-Keel-Oren*.

### Plaatsbepaling

- In dit Repertorium wordt systematisch de term “corticosteroiden” gebruikt, ook al gaat het om een overwegend glucocorticoïd effect.
- Het indicatiegebied van de corticosteroiden is ruim, maar in de meeste gevallen zijn ze slechts één facet van de aanpak.
- Langdurig systemisch gebruik van corticosteroiden geeft ongewenste effecten (fracturen, spieratrofie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verhoging van de bloeddruk, hartfalen, open-hoekglaucoom, cataract, psychische stoornissen, een verhoogde gevoeligheid voor infecties, enz.), des te meer naarmate de dosis, de werkingsduur en de behandelingsduur toenemen. Ook de klinische situatie van de patiënt heeft een invloed.
- Door lokale preparaten of preparaten voor inhalatie te gebruiken, kan het risico op mogelijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik (zie hoofdstukken 4.1.4. en 15.2.) worden beperkt.
- Is een langdurige behandeling met orale corticosteroiden nodig, dan is het gebruik van de laagste werkzame dosis gedurende een zo kort mogelijke tijd (op basis van consensus van experts, geen studies beschikbaar) de belangrijkste nuttige maatregel om het risico op ongewenste effecten te beperken (zie *Folia februari 2024*).
- Alle corticosteroiden hebben in meer of mindere mate glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten. Het mineralocorticoïde effect is het meest uitgesproken voor hydrocortison, voor prednison en prednisolon is dit effect geringer, en voor de overige synthetische producten nog geringer.
- Het mineralocorticoïde effect moet voldoende groot zijn in geval van primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Daarom wordt vaak een mineralocorticoïd (fludrocortison, magistraal voorschrift, zie TMF) toegevoegd aan hydrocortison voor de substitutietherapie van bijnierschorsinsufficiëntie.
- Corticosteroiden hebben slechts een zeer beperkte plaats bij de behandeling van postoperatieve nausea en braken (zie *Folia juli 2016*) en de acute behandeling van anafylactische shock (zie *Inl.7.3*).
- Dexamethason voor oraal gebruik is niet meer beschikbaar als specialiteit in België, maar kan magistraal worden voorgeschreven. Het is geïndiceerd voor remming van de bijnierschorssecretie voor diagnostische doeleinden en bij adrenogenitaal syndroom bij de volwassene. Dexamethason is ook geïndiceerd voor patiënten met COVID-19 die extra zuurstof nodig hebben; bij hen werd een daling van het aantal overlijdens aangetoond.
- Corticosteroiden worden niet aanbevolen bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten (ambulant of gehospitaliseerd) omwille van een potentieel nefast effect [zie *Folia november 2020* en *Folia december 2020*].

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Auto-immune of inflammatoire aandoeningen in de reumatologie, de gastro-enterologie, de dermatologie, de nefrologie.
- Ernstig bronchiaal astma, pseudokroep.
- Acute allergische reacties: serumziekte, angio-oedeem.



- Adjuverende therapie in de oncologie.
- Immunosuppressie na transplantatie.
- Adjuverende therapie bij levensbedreigende infecties en sepsis.
- Hydrocortison: substitutie bij primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie.

## Contra-indicaties

- Niet gebruiken bij onbehandelde systemische infecties (tuberculose en andere bacteriële infecties; virale (bv. herpes), parasitaire of mycotische infecties), tenzij adjuverend bij levensbedreigende infecties en bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie.

## Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten zijn bij systemische toediening frequent en soms ernstig, vooral wanneer de fysiologische dagdoses (20 à 30 mg hydrocortison of equivalent) langdurig overschreden worden.
- Zout- en waterretentie, soms met oedeem, hypertensie en congestief hartfalen; de ernst ervan hangt af van het mineralocorticoïde effect van de gebruikte substantie (zie rubriek "Plaatsbepaling"), kaliumverlies met spierzwakte en hartaritmieën als gevolg.
- Syndroom van Cushing met gewichtstoename, *moon face*, acne, huidatrofie en huidbroosheid, striemen, spieratrofie.
- Euforie, agitatie, slapeloosheid, psychotische reacties, depressie.
- Myopathieën, vooral bij kinderen en ouderen, en bij hoge doses.
- Hyperglykemie, met soms uitlokken van diabetes of verhoogde insulinebehoefte.
- Verminderde weerstand tegen infecties, in het bijzonder deze door *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* en virussen; daarenboven kunnen de klinische symptomen van de infectie worden gemaskeerd.
- Osteoporose met eventueel fractures, vooral bij langdurige behandeling met dagdoses overeenkomend met minstens 7,5 mg prednisolon; het botverlies is meest uitgesproken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling [zie *Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij osteoporose"*].
- Cataract, open-hoekglaucoom.
- Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (zie de rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Groeistilstand bij langdurig gebruik bij het kind.
- Zelden: aseptische botnecrose, vooral ter hoogte van de femurkop, peesrupturen.
- Intra-articulaire injectie: bacteriële besmetting; er bestaan controversiële gegevens over het mogelijk induceren van kraakbeenletsels.
- Epidurale injectie: visusstoornissen, verlamming en CVA (zeldzaam).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Bij een duidelijke indicatie voor corticosteroïden, kunnen ze gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Predniso(lo)n en hydrocortison hebben de voorkeur in de zwangerschap aangezien de foetus slechts beperkt blootgesteld wordt.
- Een gering risico op gespleten verhemelte is niet uitgesloten, al tonen de meeste studies geen verhoogd risico.
- **Intra-uteriene groeivertraging bij langdurig gebruik, vooral aan hoge doses.**
- **Bijnierschorsinsufficiëntie bij pasgeborenen wiens moeder tijdens de zwangerschap behandeld werd met hoge doses corticosteroïden.**
- Bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie of congenitale bijnienschorshyperplasie moet de bestaande corticosteroïdbehandeling zeker voortgezet worden tijdens de zwangerschap.
- Bij risico van premature bevalling worden corticosteroïden opgestart om de foetale longrijping te bevorderen.

## Interacties

- Verhoogd risico van peesruptuur door chinolonen.





- Verhoogd risico van gastro-intestinale ulceratie door NSAID's.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten bij associëren met hooggedoseerde corticosteroiden.
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met heparines met laag moleculair gewicht.
- Orale corticosteroiden: verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen bij associëren met directe orale anticoagulantia.
- Verslechtering van de glykemieregeling bekomen met de antidiabetica.
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica).
- De corticosteroiden (behalve beclometason) zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met bijvoorbeeld verhoogd risico van systemische effecten bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren [zie *Folia december 2013*]. Dexamethason, methylprednisolon en prednison zijn ook substraten van P-gp [zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*].

## Bijzondere voorzorgen

- Zie ook *Folia februari 2024*
- Gezien de ongewenste effecten van de corticosteroiden, moeten de doses zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden.
- Voorzichtigheid vooral bij patiënten met obesitas, diabetes, osteoporose, ernstige hypertensie, hartfalen, ulcus pepticum, antecedenten van psychiatrische aandoeningen en bij patiënten met risico van infecties. Voorzichtigheid ook bij gelijktijdig gebruik van een heparine met laag moleculair gewicht of een direct oraal anticoagulant.
- INR-controle voorzien bij het starten en het stoppen van een behandeling met corticosteroiden bij gebruikers van een vitamine K-antagonist.
- Na chronisch gebruik van corticosteroiden ( $\geq 5$  mg prednisolon of equivalent/d gedurende meer dan 4 weken), hoge doses ( $\geq 40$  mg prednisolon of equivalent/d gedurende meer dan 1 week) of herhaaldelijk gebruik ( $> 3$  kuren/jaar), kan zich secundaire bijnierschorsinsufficiëntie voordoen bij het te bruusk stoppen van de behandeling, maar soms ook maanden later, in een stressvolle situatie (infectie, trauma of chirurgie). De insufficiëntie is meestal reversibel, maar kan meerdere maanden duren. Het is nuttig en belangrijk om de patiënt te informeren over dit risico. De dosis moet progressief afgebouwd worden en bij stress of chirurgische interventie is opnieuw toedienen van corticosteroiden of tijdelijke verhoging van de dosis nodig.
- Omdat corticosteroiden het risico op infecties verhogen, is seizoensgebonden vaccinatie tegen influenza, pneumokokken en COVID-19 aanbevolen. Levende vaccins zijn evenwel gecontra-indiceerd bij patiënten behandeld met corticosteroiden. In het vooruitzicht van een langdurige systemische behandeling kan het nuttig zijn na te gaan of de patiënt geïmmuniseerd werd tegen varicella en indien nodig een vaccinatie voor te stellen.
- Systemische ongewenste effecten zijn frequent bij herhaaldelijk gebruik in situ (bv. intra-articulair) en kunnen ook optreden bij langdurige toepassing van hoge doses op de huid of mucosa, en bij inhalatie (zie *4.1., 15. Dermatologie, 16. Oftalmologie en 17. Neus-Keel-Oren*).

## Posologie

- De dosering van de corticosteroiden verschilt naargelang de indicatie en de ernst van de ziekte. In functie van de evolutie wordt afgebouwd tot een zo laag mogelijke dosis.
- Voor substitutietherapie wordt meestal 15 à 25 mg hydrocortison per dag in 2 à 3 doses gebruikt; bij stresstoestanden zijn hogere doses aangewezen.
- Om een immuunsuppressief effect te bekomen, worden hoge doses, soms tot 40 à 60 mg prednisolon per dag, gebruikt. Men tracht zo vlug mogelijk de dosis af te bouwen tot een zo laag mogelijke onderhoudsdosis.
- Een anti-inflammatoir effect wordt al bekomen met lage doses van ongeveer 5 à 10 mg prednisolon (of equivalent) per dag.





- Het anti-inflammatoir effect van 20 mg hydrocortison langs algemene weg is ongeveer equivalent met dit van
  - 5 mg prednison of prednisolon
  - 4 mg methylprednisolon of triamcinolon
  - 0,75 mg betamethason of dexamethason.
- Behalve bij substitutie wordt de dagdosis indien mogelijk in één dosis toegediend. De meeste preparaten worden 's morgens toegediend waardoor het dagritme van de cortisolemie beter wordt gerespecteerd en waardoor minder inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as optreedt.
- Toediening om de 2 dagen (*alternate-day therapy*) vermindert het risico van bijnierschorsinsufficiëntie en van groei problemen bij het kind; bij sommige aandoeningen waarbij hoge doses corticosteroiden noodzakelijk zijn, verliest men echter met een dergelijk schema op de corticosteroid-vrije dag het beoogd effect.
- De injecteerbare vormen hebben meestal een welbepaalde toedieningsweg, bv. intraveneus, intramusculair, intra-articulair. Men moet zich strikt houden aan de gespecificeerde toedieningsweg.
- Sommige preparaten voor injectie zijn depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als “verlengde afgifte”); de dosering voor deze preparaten staat niet vast, en de risico's van ongewenste effecten zijn talrijker. Ze worden vaak gebruikt om lokale ontstekingen *in situ* te behandelen (intra-articulair, weke delen). De risico-batenverhouding van gebruik bij meer systemische indicaties zoals hooikoorts of zonneallergie is ongunstig.

#### 5.4.1. Beclometason

Beclometason wordt gebruikt langs orale weg bij colitis ulcerosa (zie 3.7), en daarnaast ook via inhalatie bij bronchospasme (zie 4.1.) en nasaal bij allergische rhinitis (zie 17.3.2.3.).

#### 5.4.2. Betamethason

#### 5.4.3. Budesonide

Budesonide wordt via orale of rectale weg aangewend bij inflammatoire darmaandoeningen (zie 3.7), via inhalatie bij bronchospasme (zie 4.1.) en nasaal bij allergische rhinitis (zie 17.3.).

#### 5.4.4. Dexamethason

#### 5.4.5. Hydrocortison

Hydrocortison (cortisol), het endogene corticosteroid, heeft een duidelijke mineralocorticoïde activiteit, en wordt vooral aangewend voor substitutietherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie.

#### 5.4.6. Methylprednisolon

#### 5.4.7. Prednison en prednisolon

Prednison wordt in de lever omgezet tot prednisolon; prednisolon is daarom te verkiezen in geval van leverinsufficiëntie. Er bestaat op dit ogenblik geen specialiteit op basis van prednison of prednisolon in België; prednison en prednisolon kunnen wel magistraal worden voorgeschreven (geen TMF formulering).

#### 5.4.8. Triamcinolon

### 5.5. Hypofysaire en hypothalamische hormonen

De gonadotropinen en oxytocine worden besproken in hoofdstuk 6. *Gynaeco-obstetrie*.



### 5.5.1. Tetracosactide

Adrenocorticotroop hormoon (ACTH) bestaat niet meer als specialiteit en is vervangen door tetracosactide, een synthetisch polypeptide, dat vooral gebruikt wordt voor diagnostische doeleinden.

#### Contra-indicaties

- Deze van de corticosteroiden (zie 5.4).

#### Ongewenste effecten

- Bij herhaalde toediening: in grote lijnen deze van de corticosteroiden, met inbegrip van het mineralocorticoïde effect (zie 5.4).

### 5.5.2. Vasopressine-analogen

Het antidiuretisch hormoon (ADH of vasopressine) zelf is beschikbaar in de vorm van arginine-vasopressine (argipressine) en wordt gebruikt voor de behandeling van acute catecholamine-refractaire hypotensie (zie 1.9.1). Desmopressine en terlipressine, twee synthetische polypeptiden, analogen van vasopressine, zijn beschikbaar als specialiteiten.

#### Plaatsbepaling

- Desmopressine is de basisbehandeling bij een tekort aan antidiuretisch hormoon van centrale oorsprong en heeft een beperkte plaats bij sommige stollingsstoornissen.
- Desmopressine heeft in de SKP de indicatie *enuresis nocturna* bij kinderen ouder dan 5 jaar. De plaats van geneesmiddelen bij *enuresis nocturna* is beperkt. Desmopressine kan worden overwogen bij enuresis nocturna bij kinderen ouder dan 7 à 8 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen. Hierbij moet men rekening houden met de mogelijke ernstige ongewenste effecten (o.a. uitgesproken hyponatriëmie met convulsies).
- Ook bij het gebruik van desmopressine bij nycturie bij de volwassene is grote voorzichtigheid geboden. Dit geldt zeker bij ouderen wegens het risico van ernstige hyponatriëmie en duizeligheid.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Desmopressine
  - *Diabetes insipidus* van centrale oorsprong.
  - *Enuresis nocturna* bij kinderen vanaf 5 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen (zie rubriek "Plaatsbepaling").
  - Lichte vormen van hemofilie A, ziekte van von Willebrand of plaatjesdisfunctie, en preventie en controle van bloedingen, bv. bij chirurgische of tandheelkundige ingreep.
  - Nycturie door idiopatische nachtelijke polyurie bij de volwassene.
- Terlipressine: bloedende slokdarmvarices.

#### Contra-indicaties

- Desmopressine: hartfalen, gelijktijdige behandeling met diuretica, nierinsufficiëntie (SKP). Nasale toediening is gecontra-indiceerd bij *enuresis nocturna* vanwege het verhoogde risico van waterretentie en hyponatriëmie in vergelijking met de orale toediening [zie *Folia juli 2009*].
- Terlipressine: risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2*).

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale symptomen.
- Hemodilutie en hyponatriëmie (met convulsies), vooral bij hoge doses en bij nasale toediening.
- Terlipressine: ook QT-verlenging (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2*).



## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Desmopressine: er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Er zijn meldingen van uteruscontracties bij intraveneus gebruik van desmopressine.
- Borstvoeding:
  - Desmopressine gaat in geringe mate over in de moedermelk. Er zijn geen meldingen van ongewenste effecten bij de zuigeling.

## Interacties

- Waterretentie en hyponatriëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die waterretentie en hyponatriëmie geven (bv. NSAID's, SSRI's, carbamazepine).
- Terlipressine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).

## Bijzondere voorzorgen

- Desmopressine en terlipressine hebben, in tegenstelling tot vasopressine, vrijwel geen hypertensief effect. Toch kan nog een zekere vasoconstrictie optreden en daarom is voorzichtigheid geboden bij ernstige hypertensie, bij coronair lijden en bij zwangerschap.

## 5.5.3. Groeihormonen (somatropine en analoog)

Het gaat om somatropine en somatrogon, en langwerkend somatropine-analoog.

### Plaatsbepaling

- Behalve bij een duidelijk en gedocumenteerd tekort, is de plaats van een behandeling met groeihormoon bij volwassenen controversieel.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Somatropine
  - Kind: groeiachterstand door gebrek aan groeihormoon, door chronische nierinsufficiëntie, door syndroom van Turner of door syndroom van Prader-Willi.
  - Volwassene: ernstig tekort aan groeihormoon in de context van een bewezen hypothalamo-hypofysaire pathologie.
- Somatrogon: groeiachterstand door een gebrek aan groeihormoon bij kinderen.

### Contra-indicaties

- Maligne tumoren.
- Niertransplantatie.
- Bij gebruik ter bevordering van de groei: niet gebruiken bij kinderen met gesloten groeischijven.
- Bij gebruik bij Prader-Willi syndroom: niet gebruiken bij ernstige obesitas of ernstig respiratoir lijden (zoals slaapapneusyndroom).

### Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Oedeem, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn, carpaaltunnelsyndroom (bij volwassenen).
- Insulineresistentie en hyperglykemie.
- Vermoeden van verhoogd risico van kanker bij adolescenten en jongvolwassenen die somatropine nodig hebben wegens een hypofysaire insufficiëntie ten gevolge van de behandeling van een pediatrische kanker.
- Zelden: benigne intracranieële hypertensie.



#### 5.5.4. Somatoreline

Somatoreline of *growth hormone releasing hormone* (GHRH) wordt geproduceerd door de hypothalamus. Het stimuleert de hypofysaire secretie van groeihormoon. Het wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden bij vermoeden van groeihormoondeficiëntie. Sinds juli 2023 bestaat er geen specialiteit meer op basis van somatoreline.

#### 5.5.5. Somatostatine en analogen

Somatostatine is een natuurlijk polypeptide; lanreotide, octreotide en pasireotide zijn synthetische polypeptiden waarvan de effecten gelijkaardig zijn aan deze van somatostatine, maar ze hebben een veel langere werkingsduur.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Lanreotide: carcinoïdtumoren, acromegalie, thyreotrope hypofyseadenomen.
- Octreotide: endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus en de pancreas, acromegalie, diarree bij AIDS-patiënten, thyreotrope hypofyseadenomen.
- Pasireotide: acromegalie en ziekte van Cushing.
- Somatostatine: fistels van pancreas en darm, hypersecretie door endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus, bloedende slokdarmvarices.

##### Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen, galsteenvorming, warmte-opwellingen, bradycardie bij te vlotte injectie.
- Hypo- of hyperglykemie.

### 5.6. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel

Teriparatide wordt besproken in 9.5.4.

#### 5.6.1. Calcimimetica

Cinacalcet en etelcalcetide zijn calcimimetica die de plasmaconcentraties van parathyroïdhormoon (PTH) en calcium verlagen door het verhogen van de gevoeligheid van de calciumreceptoren ter hoogte van de bijnierschilddklier voor extracellulair calcium.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Secundaire hyperparathyreoïdie bij nierdialysepatiënten.
- Cinacalcet: ook primaire hyperparathyreoïdie (indien chirurgie onmogelijk is) en hypercalciëmie bij patiënten met parathyroïdcarcinoom.

##### Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

##### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Myalgie, paresthesieën, hypocalciëmie (met mogelijkheid van verlenging van het QT-interval en verslechtering van hartfalen).

##### Interacties

- Cinacalcet is een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).



### 5.6.2. Calcitonine

Calcitonine is een polypeptide dat vooral gesecreteerd wordt door de schildklier. Het inhibeert de botresorptie en komt tussen in de regeling van de calciëmie. De beschikbare specialiteit is een synthetische bereiding op basis van zalmcalcitonine.

#### Plaatsbepaling

- Osteoporose is geen indicatie voor injecteerbaar calcitonine. Bij postmenopauzale osteoporose heeft intranasaal calcitonine (niet beschikbaar in België) een zeer beperkte plaats. Het EMA raadt het gebruik van calcitonine bij osteoporose af wegens een verhoogd risico van kanker bij langdurige behandeling.
- De plaats van calcitonine bij de ziekte van Paget is beperkt tot situaties waarin, indien een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, bisfosfonaten niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn (zie 9.5.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Evolutive vormen van de ziekte van Paget.
- Ernstige hypercalciëmie, vooral indien andere maatregelen gecontra-indiceerd of ondoeltreffend zijn.

#### Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

#### Ongewenste effecten

- Lokale irritatie bij subcutane toediening.
- Warmte-opwellingen, paresthesieën, gastro-intestinale stoornissen en pollakisurie, vooral bij het begin van de behandeling.
- Zelden: hypocalciëmie met tetanie, overgevoelighedsreacties.

### 5.6.3. Pegvisomant

Pegvisomant is een analoog van humaan groeihormoon dat door recombinant-technologie gewijzigd wordt tot een groeihormoonreceptorantagonist.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acromegalie, wanneer chirurgie en/of radiotherapie en andere medicamenteuze behandelingen onvoldoende doeltreffend zijn.

#### Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Zweten, jeuk, rash, hoofdpijn, asthenie, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen, myalgie, artralgie.



## 6. Gynaeco-obstetrie

- 6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen
- 6.2. Anticonceptie
- 6.3. Menopauze en hormonale substitutie
- 6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit
- 6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting
- 6.6. Progestagenen
- 6.7. Antiprogestagenen
- 6.8. Lactatieremming en hyperprolactinemie
- 6.9. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie

### 6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- middelen bij vulvovaginale candidose
- middelen bij bacteriële vaginose
- diverse middelen voor vaginaal gebruik.

De geneesmiddelen voor lokale en systemische toediening gebruikt bij vaginale atrofie worden besproken bij de geneesmiddelen i.v.m. de menopauze (zie 6.3.). De geneesmiddelen voor systemische toediening gebruikt bij vulvovaginale infecties worden besproken in de hoofdstukken *Antibacteriële middelen* (zie 11.1.), *Antimycotica* (zie 11.2.) en *Antiparasitaire middelen* (zie 11.3.).

Alle seksueel overdraagbare infecties (door gonokokken, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, syfilis of HIV) moeten per os behandeld worden. Bij seksueel overdraagbare infecties moeten ook de partners behandeld worden, zelfs al zijn ze asymptomatisch, gezien ze verantwoordelijk kunnen zijn voor reïnfectie.

#### Ongewenste effecten en interacties

- Voor lokaal toegepaste middelen bestaat theoretisch hetzelfde risico van ongewenste effecten en interacties als bij hun systemische toediening. Gezien de hoeveelheid die na lokale toediening de algemene circulatie bereikt, meestal zeer laag is, is het risico van systemische ongewenste effecten of interacties gering.

#### 6.1.1. Vulvovaginale candidose

##### Plaatsbepaling

- Zie *Transparantiefiche "Fluor vaginalis"*.
- Vulvovaginale candidose (candida-vulvovaginitis) is frequenter in volgende situaties: gebruik van breed spectrumantibiotica en metronidazol, diabetes, immunosuppressie (behandeling met corticosteroiden of antitumorale middelen, HIV-infectie) en bij verhoogde oestrogenspiegels (zwangerschap, hormonale anticonceptiva, oestrogeenbehandeling).
- Behandeling van candida-kolonisatie is alleen nodig bij klachten. Vulvovaginale candidose wordt niet beschouwd als een seksueel overdraagbare infectie. Mannelijke partners moeten dus niet worden behandeld tenzij ze symptomen vertonen, wat zelden het geval is.
- De werkzaamheid van de verschillende lokale en systemische behandelingsopties is vergelijkbaar, maar lokale behandeling geeft misschien iets sneller verlichting van de klachten en een geringer risico van ongewenste effecten. De voorkeur van de patiënte kan echter gaan naar orale behandeling.
- Gelijktijdige toepassing van een oraal preparaat en een lokale behandeling heeft geen toegevoegde waarde.



- Lokale behandeling met een medisch hulpmiddel op basis van melkzuur of met *Lactobacillus* heeft geen bewezen doeltreffendheid bij vulvovaginale candidose, noch bij acute, noch bij recidiverende infecties.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)**
  - Acute candida vulvovaginitis: een azoolderivaat lokaal (butoconazol (niet meer beschikbaar sinds februari 2023), fenticonazol, miconazol) of fluconazol oraal is een gelijkwaardige optie, en de keuze kan gebeuren op basis van de voorkeur van de patiënte (BAPCOC raadt de orale behandeling af tijdens de zwangerschap).
  - Recidiverende candida vulvovaginitis: zelfbehandeling bij klachten of profylactische behandeling (lokaal of systemisch) (zie 11.5.4.6. > Recidiverende candida vulvovaginitis), zijn geschikte strategieën.
- De exacte plaats van nystatine voor vaginaal gebruik moet nog door BAPCOC worden bepaald [Zie Nieuwigheden geneesmiddelen februari 2023].

## Ongewenste effecten

- Lokale preparaten: irritatie, allergische reacties.

## Interacties

- Miconazol: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten, zelden bij lokale toepassing.

## Bijzondere voorzorgen

- De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

### 6.1.1.1. Azoolderivaten

### 6.1.1.2. Polyenen

## 6.1.2. Bacteriële vaginose

### Plaatsbepaling

- Zie *Transparantiefiche "Fluor vaginalis"*.
- Acute infectie:
  - Bij bacteriële vaginose (ook Gardnerella-vaginitis of niet-specifieke vaginitis genoemd) is behandeling alleen nodig bij klachten. Behandeling van de partner heeft geen zin: bacteriële vaginose wordt niet beschouwd als een seksueel overdraagbare infectie.
  - Vaginale behandeling met metronidazol of met clindamycine blijkt even doeltreffend als orale behandeling met metronidazol, met andere nitro-imidazoolderivaten (zie 11.3.3.) of met clindamycine (zie 11.1.4.).
  - *Lactobacillus* voor vaginaal gebruik (medisch hulpmiddel) is werkzaam, maar de keuze tussen de verschillende preparaten is niet duidelijk. Daarnaast ontbreekt ook goed vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties.
  - De werkzaamheid van melkzuur voor vaginaal gebruik (medisch hulpmiddel) is slecht onderbouwd.
  - Antiseptica voor vaginaal gebruik: de werkzaamheid van dequalinium bij vaginose wordt ondersteund door enkele studies, maar zijn exacte plaats is niet duidelijk; de werkzaamheid van andere antiseptica (bv. povidon-jood) bij vaginose is niet overtuigend.
  - Sommige behandelingsopties worden niet terugbetaald.
- Recidiverende infectie:
  - Behandeling met metronidazol langs vaginale weg tweemaal per week voorkomt recidieven, maar enkel zolang de behandeling voortgezet wordt.
  - Vaginale behandeling met *Lactobacillus* of met melkzuur lijkt werkzaam in de preventie, maar goed



vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties ontbreekt.

- Behandelen van bacteriële vaginose bij zwangere vrouwen ter preventie van vroeggeboorte heeft geen bewezen effect [zie *Transparantiefiche Fluor vaginalis*].
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
  - Metronidazol oraal, metronidazol ovules, clindamycine ovules en clindamycine vaginale crème zijn gelijkwaardige opties. Tijdens zwangerschap bij storende klachten of met verhoogd risico op vroeggeboorte, wordt de voorkeur gegeven aan metronidazol oraal of clindamycine vaginaal.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de gegevens over metronidazol (oraal, vaginaal) en clindamycine (vaginaal) zijn talrijk en geruststellend.

## Ongewenste effecten

- Allergische reacties, irritatie.

## Interacties

- Metronidazol vaginaal: een disulfiram-effect bij associëren met alcohol is niet uit te sluiten maar lijkt eerder zeldzaam en mild.

## Bijzondere voorzorgen

- De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

### 6.1.3. Diverse middelen voor vaginaal gebruik

Er bestaan ook heel wat middelen voor vaginaal gebruik die niet als geneesmiddel vergund zijn.

## Plaatsbepaling

- De hieronder vermelde antiseptische preparaten hebben geen plaats in de ambulante praktijk; ze worden gebruikt in het kader van chirurgische en obstetrische interventies.

## Bijzondere voorzorgen

- De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

## Posologie

- Er wordt geen dosering gegeven voor povidon-jood aangezien deze afhangt van de indicatie.

## 6.2. Anticonceptie

In het Repertorium worden volgende anticonceptiemethoden besproken

- oestroprogestagene associaties: pil, vaginale ring, pleister
- progestagenen: oraal, driemaandelijke injectie en implantaat
- IUD: koperhoudend of met progestageen.

Deze anticonceptiemethoden worden niet in het Repertorium besproken

- barrièremiddelen: mannen- of vrouwencondoom, pessarium
- "natuurlijke" methoden
- sterilisatie van de vrouw (afsluiten van de eileiders) of de man (vasectomie).





## Plaatsbepaling

- *Zie Folia juli 2010, februari 2014 en december 2020.*
- De keuze van de anticonceptiemethode wordt gemaakt in overleg met de patiënt, rekening houdend met haar voorkeuren en de eventuele risicofactoren.
- De meest doeltreffende omkeerbare methoden zijn de langwerkende methoden, die minder dan één keer per maand moeten worden toegediend: hormoon- of koperspiraaltje, implantaat en prikpil.
- Oestroprogestagene associaties
  - De oestroprogestagene associaties worden, naast hun gebruik voor anticonceptie, ook gebruikt bij cyclusstoornissen, bij dysmenorroe [*zie Folia juni 2020*], endometriose, om de menstruatie uit te stellen, bij acne [*zie Folia juli 2005*], en sommige associaties in het kader van menopauzale klachten (*zie 6.3.*).
  - Wanneer gekozen wordt voor een oestroprogestagene associatie zijn monofasische preparaten een geschikte optie bij de meeste vrouwen.
  - Monofasische preparaten worden vaak onderverdeeld als volgt, maar er bestaat geen consensus over deze indeling, die de specifieke kenmerken van elke “generatie” niet weergeeft.
    - Eerstegeneratie-anticonceptiva bevatten hoge doses oestrogeen (50 µg ethinylestradiol).
    - Tweedegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (20 of 30 µg ethinylestradiol) en levonorgestrel of norgestimaat als progestageen.
    - Derdegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (15 of 30 µg ethinylestradiol) en als progestageen desogestrel of gestodeen.
    - Anticonceptiva die als progestageen chloormadinon, diënogest, drospirenon of nomegestrol bevatten, worden niet in een van deze drie categorieën geklasseerd. Deze worden (promotioneel) soms “vierdegeneratie-anticonceptiva” genoemd.
  - Monofasische preparaten van de tweede generatie lijken de beste risico-batenverhouding te vertonen: er is een hoger risico van diepe veneuze trombose met associaties op basis van een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest. Wel is met de associaties die minder dan 30 µg ethinylestradiol bevatten, het risico van onregelmatig bloedverlies (*spotting*) en, vooral bij obese vrouwen, van pilfalen bij het vergeten van een pil, groter.
  - Sommige recentere oestroprogestagene associaties bevatten geen ethinylestradiol, maar estradiol of estetrol; er zijn geen bewijzen dat deze oestrogenen minder metabole of cardiovasculaire ongewenste effecten veroorzaken.
  - Bifasische preparaten kunnen gebruikt worden wanneer met een monofasisch preparaat bloedverlies optreedt in de eerste helft van de cyclus.
  - Er zijn geen bewijzen dat trifasische preparaten een betere controle van de cyclus of minder ongewenste effecten geven.
  - Ook bifasische en trifasische preparaten worden soms onderverdeeld in tweedegeneratie- en derdegeneratie-anticonceptiva, in functie van het progestageen.
  - De anticonceptieve betrouwbaarheid van het sequentiële preparaat met estradiol en diënogest is niet groter dan deze van de andere oestroprogestagenen, en het trombo-embolisch risico met diënogest lijkt vergelijkbaar met dat van de derdegeneratie-progestagenen.
  - Het gebruik van een preparaat met “verlengd doseringsschema” (4 maanden ononderbroken) vermindert de frequentie van de menstruaties, maar veroorzaakt frequenter *spotting*. De beschikbare specialiteit heeft geen meerwaarde ten opzichte van continu gebruik van een monofasisch preparaat van de tweede generatie, en is duurder. Suggesties over een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde doseringsschema’s werden niet bevestigd in recentere observationele studies.
  - De vaste associatie van cyproteron en ethinylestradiol (*zie 5.3.5.*) is, gezien de meer ernstige ongewenste effecten, enkel te overwegen als anticonceptivum als er ook therapieresistente acne aanwezig is.



- Voor de oestroprogestagene associaties voor vaginaal of transdermaal gebruik, zijn de langetermijngegevens beperkt; het risico van veneuze trombo-embolie is waarschijnlijk vergelijkbaar met dit van de derde generatie-anticonceptiva.
- Progestagenen
  - In de aangepaste dosering hebben de meeste progestagenen - behalve progesteron en dydrogesteron - een anticonceptief effect. Maar voor anticonceptie worden ze meestal gebruikt in associatie met een oestrogeen (zie 6.2.1.)
  - Orale progestageen-alleen anticonceptiva (voordien “minipil” genoemd) bevatten slechts zeer lage doses progestagenen. De specialiteit op basis van desogestrel dient zonder onderbreking vanaf de eerste dag van de cyclus genomen te worden. Ook de specialiteit op basis van drospirenon moet zonder onderbreking worden genomen, maar bevat vier placebopillen aan het einde van de cyclus (24+4). Het progestageen moet elke dag rond hetzelfde uur ingenomen worden. Als ongewenst effect wordt voornamelijk onregelmatig bloedverlies (*spotting*) vermeld. Het risico van zwangerschap is wat hoger dan met andere hormonale anticonceptiva. Een progestageen-alleen is vooral aangewezen tijdens de periode van borstvoeding of bij vrouwen bij wie er een contra-indicatie is voor de oestroprogestagene associaties.
  - Etonogestrel wordt als implantaat gebruikt voor anticonceptie. De anticonceptieve betrouwbaarheid gedurende de aanbevolen gebruiksduur (tot 3 jaar) is bij correcte plaatsing minstens even hoog als deze van de oestroprogestagene associaties; onregelmatig bloedverlies (*spotting*) komt frequent voor.
  - Medroxyprogesteron wordt intramusculair of subcutaan gebruikt als anticonceptivum (de “prikpil”); de anticonceptieve betrouwbaarheid is hoog maar de werkingsduur is onvoorspelbaar en ongewenste effecten zoals gewichtstoename en *spotting* zijn frequent. Een amenorroe die enkele maanden aanhoudt na het stopzetten van de behandeling is mogelijk.
  - Progestageen-alleen anticonceptiva worden algemeen beschouwd als een goede keuze bij vrouwen met verhoogd risico van veneuze trombose. Met de prikpil is er mogelijk wel een licht verhoogd risico van veneuze trombo-embolie; de prikpil wordt bijgevolg niet aangeraden bij vrouwen met een sterk verhoogd risico van veneuze trombose, zoals bijvoorbeeld vrouwen met voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie [zie *Folia februari 2014*].
  - Beperkte veiligheidsgegevens tonen geen verband tussen het optreden van cardiovasculaire events of borstkanker en het gebruik van orale progestageen-alleen anticonceptiva.
  - Met medroxyprogesteron injectie zou er een licht verhoogd (reversibel) risico van borst- of baarmoederhalskanker kunnen zijn, maar dit moet worden bevestigd.
  - De amenorroe die frequent optreedt met progestageen-alleen anticonceptiva kan onnodige angst voor zwangerschap geven bij de vrouw, maar kan ook de diagnose van een reële zwangerschap uitstellen.
- Koperhoudende of levonogestrel-bevattende intra-uteriene devices (IUD's) worden gebruikt voor anticonceptie. De anticonceptieve betrouwbaarheid is minstens even hoog als deze van de oestroprogestagene associaties. De hoeveelheid levonogestrel die de systemische circulatie bereikt, is zeer gering. IUD's worden ook gebruikt als noodanticonceptie (*off-label* voor het levonogestrel-bevattende IUD), zie *Tabel 1c*.
- Naast deze methoden kunnen ook condoms, pessaria of sterilisatie (van de man of de vrouw) overwogen worden als anticonceptie.
- Bepaalde vormen van “natuurlijke anticonceptie” kunnen een alternatief zijn bij gemotiveerde koppels [zie *Folia december 2010*].
- Voor orale noodanticonceptie (urgentie-anticonceptie; *morning after-pill*), zie 6.2.4..

## Interacties

- Sommige geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva verminderen, en zo leiden tot **pilfalen en ongeplande zwangerschap**. Bij het starten van een potentieel interagerend geneesmiddel, dient de voorschrijver rekening te houden met de



anticonceptiemethode van de patiënte. Indien het interagerend geneesmiddel nodig is, moet de anticonceptiemethode van de patiënte worden herzien. In de *Folia november 2021* worden de interacties besproken die kunnen leiden tot falen van hormonale anticonceptie en noodanticonceptie, en worden aanbevelingen gegeven om de interactie te vermijden. Het gaat om:

- **interacties met geneesmiddelen die de afbraak van het hormonale anticonceptivum en/of het noodanticonceptivum versnellen (enzyminductie):** CYP3A4-enzyminductoren (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*, vooral bepaalde anti-epileptica, tuberculostatica en Sint-Janskruid), en ritonavir. Het enzym-inducerend effect kan tot 1 maand na stoppen van de enzyminductor aanhouden.
- **interacties met geneesmiddelen die de resorptie van orale hormonale anticonceptiva en/of noodanticonceptiva verminderen**, bijvoorbeeld door het veroorzaken van hevige waterdunne diarree of braken.
- **interacties tussen progestagenen en het noodanticonceptivum op basis van ulipristal:** zie 6.2.4.
- Antibiotica zijn niet enzyminducerend, met uitzondering van rifampicine en rifabutine (CYP3A4-inductoren, zie *Tabel 1c.*). De hypothese dat antibiotica de enterohepatische cyclus van oestroprogestagenen verstoren en zo hun resorptie verminderen, is verlaten. De meeste bronnen raden geen bijkomende anticonceptieve maatregelen aan bij behandeling met antibiotica (met uitzondering van rifampicine en rifabutine), tenzij de antibiotica leiden tot ernstig braken of hevige, waterdunne diarree.
- De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje), het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) en medroxyprogesteron i.m./s.c. (prikpil) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen.

### 6.2.1. Oestroprogestagenen voor anticonceptie

#### Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd of gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd of gender.
- Zie *Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.*

**Tabel 6a Adviezen bij het vergeten\* van de (monofasische) anticonceptiepil**

Direct na het hormonenvrije interval (dag 1)	> 24 uur te laat (1ste pil vergeten)	<ul style="list-style-type: none"><li>• de vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk</li><li>• aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen</li><li>• noodanticonceptie:<ul style="list-style-type: none"><li>• indien seksueel contact minder dan 72 uur geleden plaatsvond: levonorgestrel (nadien meteen de pil terug innemen)</li></ul></li></ul>
--	--------------------------------------	---



		<ul style="list-style-type: none"> <li>indien seksueel contact meer dan 72 uur geleden plaatsvond (maar niet langer dan 5 dagen geleden): IUD (of eventueel ulipristal)</li> </ul>
Eender welk moment (behalve dag 1))	1 vergeten pil (behalve de allereerste pil van de strip)	<ul style="list-style-type: none"> <li>de vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk</li> <li>geen aanvullende maatregelen</li> </ul>
Week 1	≥ 2 vergeten pillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>laatst vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk</li> <li>aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen</li> <li>noodanticonceptie:** <ul style="list-style-type: none"> <li>indien seksueel contact minder dan 72 uur geleden plaatsvond: levonorgestrel (nadien meteen de pil terug innemen)</li> <li>indien seksueel contact meer dan 72 uur geleden plaatsvond (maar niet langer dan 5 dagen geleden): IUD (of eventueel ulipristal)</li> </ul> </li> </ul>
Week 2	≥ 2 vergeten pillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>laatst vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk</li> <li>aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen</li> <li>noodanticonceptie: niet nodig</li> </ul>
Week 3 (geldt ook voor monofasische preparaten die continu worden gebruikt sinds minstens 3 weken)	≥ 2 vergeten pillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>laatst vergeten pil alsnog innemen, strip afmaken en doorgaan met volgende strip zonder stopweek</li> <li>noodanticonceptie: niet nodig</li> </ul> <p>of</p>



		<ul style="list-style-type: none"><li>• de stopweek starten vanaf de eerste dag waarop de pil vergeten werd</li></ul>
--	--	---

\*Dit geldt pas als de pil meer dan 12 uur te laat ingenomen is (24 uur als het gaat om het vergeten van de 1ste pil van de strip).

\*\*Indien het seksueel contact  $\leq$  3 dagen (72 uur) geleden plaatsvond: levonorgestrel 1,5 mg. Indien het seksueel contact  $>$  3 dagen en  $\leq$  5 dagen geleden plaatsvond: IUD (ulipristal mogelijk minder werkzaam, zie *Plaatsbepaling* 6.2.4.).

Bij braken binnen de 3 uur na inname van levonorgestrel, tablet opnieuw innemen. Voor meer informatie over noodanticonceptie, zie *Plaatsbepaling* 6.2.4.

## Plaatsbepaling

- Zie 6.2.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").
- Borstcarcinoom of andere hormoondependente tumoren, of antecedenten ervan.
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of antecedenten ervan.
- Migraine met aura.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Voor bepaalde specialiteiten worden nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie en levertumoren als contra-indicaties vermeld in de SKP
- Chloormadinon en nomegestrol: meningeoom of voorgeschiedenis van een meningeoom.

## Ongewenste effecten

- De meeste gegevens zijn afkomstig van retrospectieve studies, en er wordt dikwijls geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende toedieningswegen en de verschillende types (o.a. hoog of laag oestrogeengehalte).
- Gastro-intestinale stoornissen, chloasma, acne.
- Neiging tot depressie, prikkelbaarheid, libidovermindering, hoofdpijn, migraine.
- Water- en zoutretentie, gewichtstoename, mastodynie.
- Menstruele stoornissen (*spotting*, doorbraakbloedingen); amenorroe bij stoppen van de behandeling, die zelden meerdere maanden duurt.
- Reversibele verhoging van de bloeddruk, dyslipidemie, gestoorde glucosetolerantie.
- Verstoring van bepaalde testen van de schildklierfunctie en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, zonder klinische gevolgen.
- Cardiovasculaire events (cerebrovasculair accident, myocardinfarct): vooral met de oestroprogestagenen met hoog oestrogeengehalte, bij rooksters en bij vrouwen boven de 35 jaar.
- Diepe veneuze trombose: hoger risico met de associaties die een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest bevatten dan met levonogestrel of norgestimaat. De gegevens met de transdermale en vaginale toedieningsvormen tonen een gelijkaardig of hoger risico. Voor chloormadinon en nomegestrol blijft dit risico onduidelijk [zie *Folia januari 2018 en Folia december 2020*]. Een grootschalige observationele studie suggereert een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde of continue doseringsschema's vergeleken met het klassieke schema (21 dagen inname gevolgd door een week onderbreking).
- Cholestase, icterus, benigne levertumoren. Zelden: maligne levertumoren.
- Kankerrisico: licht verhoogd risico van borstkanker en van cervixkanker (dat 5 à 10 jaar na stopzetten



verdwenen is), en lichte verlaging van het risico van endometrium-, ovarium- en colonkanker.

- Vroegtijdig sluiten van de groeischijven bij het kind.
- Transdermale en vaginale toedieningsweg: ook lokale reacties.
- Drospirenon: ook hyperkaliëmie (antimineralocorticoïd effect).
- Chloormadinon en nomegestrol: meningeoom (zelden).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties: stopzetten van de behandeling wordt aangeraden, maar de gegevens uit epidemiologisch onderzoek zijn geruststellend.
- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**
- De lactatie kan geremd worden door oestrogenen tijdens de eerste 6 maanden; kleine hoeveelheden oestrogenen en progestagenen worden uitgescheiden in de moedermelk, met mogelijke gevolgen voor het kind.

## Interacties

- *Zie rubriek "Interacties" in 6.2.* in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. *Zie Folia november 2021* voor details en voor aanbevelingen om de interactie te vermijden.
- De oestrogenen en de progestagenen zijn substraten van CYP3A4. **CYP3A4-inductoren** (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*) kunnen de betrouwbaarheid van oestroprogestatieve associaties (oraal, transdermaal, vaginaal) verminderen, en doorbraakbloedingen (*spotting*) veroorzaken: *zie ook rubriek "Interacties" in 6.2. en Folia november 2021.* Het oestrogeen estetrol wordt niet gemetaboliseerd door CYP3A4, maar wel door glucuronidering. Omdat sommige CYP3A4-inductoren ook inductoren van de glucuronidering zijn, en bij gebrek aan in vivo studies, worden voor estetrol op dit ogenblik dezelfde interacties aangenomen als voor de oestrogenen in het algemeen.
- De oestrogenen zijn ook inhibitoren van CYP1A2 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Een invloed van orale anticonceptiva op de farmacokinetiek van allerlei andere geneesmiddelen werd beschreven, maar is niet goed gedocumenteerd, tenzij voor de daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine, waarbij niet-hormonale anticonceptie te verkiezen is.
- Orale oestrogenen kunnen de vrije thyroxineconcentratie in het bloed verlagen, waardoor het nodig kan zijn om de dosis levothyroxine te verhogen. Een controle van de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen is aangewezen.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij rooksters, zeker vanaf de leeftijd van 35 jaar, en bij vrouwen met andere risicofactoren voor trombo-embolie (bv. persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van trombo-embolische accidenten), in geval van migraine zonder aura, gestoorde leverfunctie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hartfalen, prolactinoom of antecedenten van zwangerschapshypertensie en -pruritus.
- Het gebruik van oestroprogestatieve associaties wordt afgeraden tot zes weken postpartum bij vrouwen met risicofactoren voor trombo-embolie.
- Voorzichtigheid is geboden in geval van diabetes, hypertensie of antecedenten van zwangerschapshypertensie. Wanneer hyperglykemie of bloeddrukverhoging optreedt bij het instellen van de behandeling met een oestroprogestagene associatie, dient een andere methode van anticonceptie te worden overwogen.
- Anticonceptiva moeten gestopt worden 4 weken voor een electieve ingreep die een risico van trombo-embolie met zich meebrengt; bij niet tijdig onderbreken kunnen maatregelen ter preventie van trombo-embolie aangewezen zijn, zoals toediening van een heparine met laag moleculair gewicht. Ook bij langdurige immobilisatie van de onderste ledematen worden de oestroprogestagene anticonceptiva best gestopt.



- Bij optreden van abnormale bloedingen moet een organische oorzaak, bv. maligniteit, uitgesloten worden.
- Het beleid bij het vergeten van de pil hangt af van het tijdstip van de cyclus, het aantal gemiste pillen en of er sexueel contact is geweest binnen de dagen vóór het vergeten van de pil. Voor concrete adviezen, zie *Plaatsbepaling 6.2.4.*
- Inname van het anticonceptivum telkens op hetzelfde tijdstip van de dag is, zeker voor de preparaten die slechts lage doses ethinylestradiol bevatten, aan te bevelen.
- Orale anticonceptiva zijn mogelijk iets minder betrouwbaar bij ernstige diarree en braken.
- Bij vrouwen die meer dan 90 kg wegen, kan de pleister minder werkzaam zijn.
- Volgens sommige bronnen worden orale anticonceptiva best vermeden na bariatrische chirurgie.

## Posologie

- Voor een onmiddellijke effectieve anticonceptie wordt de eerste tablet van de eerste behandelingscyclus meestal ingenomen op de eerste dag van de menstruatie. Indien gestart wordt in de loop van de cyclus, is bijkomende anticonceptie nodig gedurende de eerste 7 dagen [*voir Folia de juillet 2010*]. Nadien wordt het anticonceptivum dagelijks ingenomen gedurende 21 dagen (of 22 dagen voor het bifasisch preparaat). Na een onderbreking van maximaal 7 dagen wordt een nieuwe cyclus van 21 of 22 dagen gestart, zonder rekening te houden met het ogenblik van het optreden van de menstruatie. Bij dergelijke strikte inname die vooral is aangewezen voor de laaggedoseerde associaties, is anticonceptieve betrouwbaarheid gewoonlijk verzekerd vanaf de eerste behandelingscyclus. Sommige preparaten bevatten 28 tabletten per blister, of 91 tabletten voor het preparaat met verlengd doseringsschema; voor deze preparaten is er geen onderbreking tussen de behandelingscycli, maar de volgorde van inname moet strikt worden nageleefd.
- De monofasische pil, de transdermale systemen en de vaginale ring mogen gedurende meerdere cycli continu worden gebruikt, wat nuttig kan zijn bij vrouwen die last hebben van menstruele ongemakken zoals dysmenorroe of premenstruele migraine.

### 6.2.1.1. Orale oestroprogestagenen voor anticonceptie

### 6.2.1.2. Transdermale oestroprogestagenen voor anticonceptie

### 6.2.1.3. Vaginale oestroprogestagenen voor anticonceptie

## 6.2.2. Progestagenen voor anticonceptie

### Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Zie *Folia juni 2020 en Folia oktober 2020*.

## Plaatsbepaling

- Zie 6.2.





## Indicaties (synthese van de SKP)

- Anticonceptie.
- Medroxyprogesteron: ook in de oncologie (zie 6.6.).

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Borstkanker of gynaecologische kanker, of antecedenten ervan (tenzij in het kader van behandeling).
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Ernstig arterieel lijden.
- Actieve veneuze trombo-embolie.
- Ernstige leverinsufficiëntie; voor sommige specialiteiten ook levertumoren (SKP).
- Drospirenon: ook ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, acne, alopecie, hirsutisme, rash, urticaria, water- en zoutretentie, gewichtstoename, ovariële cysten, mastodynie.
- Libidovermindering, hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, neiging tot depressie, slaapstoornissen.
- Menstruele stoornissen: vaak onregelmatig bloedverlies (*spotting*); langdurige amenorroe na stoppen van de behandeling, meer frequent met de inspuibare retardvormen, implantaten of bij continue toediening; dysmenorroe.
- Dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie: het klinisch belang hiervan staat niet vast.
- Zelden: leverfunctiestoornissen, cholestatische icterus.
- Medroxyprogesteron: ook reversibele daling van de botdensiteit bij langdurig gebruik; subcutane injectie: lokale reacties.
- Implantaat op basis van etonogestrel: amenorroe bij ongeveer 20% van de gebruiksters, mogelijk migratie van het implantaat (in zeldzame gevallen in de longslagader), moeilijkheden bij het verwijderen van het implantaat (risico op letsels).
- Drospirenon: ook hyperkaliëmie (antimineralocorticoïd effect).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron, norgestrel) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

## Interacties

- Zie rubriek “Interacties” in 6.2. in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. Zie *Folia november 2021* voor details en voor aanbevelingen om de interactie te vermijden.
- De progestagenen zijn substraten van CYP3A4. CYP3A4-inductoren (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*) kunnen de betrouwbaarheid van progestageen-alleen anticonceptiva verminderen (orale vorm en implantaat) en doorbraakbloedingen (*spotting*) veroorzaken. De anticonceptieve betrouwbaarheid van medroxyprogesteron injectie (prikpil) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen. Zie ook rubriek “Interacties” in 6.2. en *Folia november 2021*.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig bij leveraandoeningen en bij hypertensie.
- Voorzichtig bij associatie met oestrogenen bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom.
- De veiligheid na borstkanker is niet bewezen.
- Voorzichtig bij antecedenten van idiopathische geelzucht of ernstige pruritus tijdens de zwangerschap.





- Medroxyprogesteron: afgeraden bij patiënten met meerdere risicofactoren of met een cardiovasculaire voorgeschiedenis.

#### 6.2.2.1. Orale progestagenen voor anticonceptie (“minipil”)

#### 6.2.2.2. Subcutane progestagenen voor anticonceptie (“prikpil”)

#### 6.2.2.3. Intramusculaire progestagenen voor anticonceptie (“prikpil”)

#### 6.2.2.4. Implantaat

### 6.2.3. Intra-uteriene devices (IUD)

#### Note

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool al betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- *Zie Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.*

#### Plaatsbepaling

- *Zie 6.2.*
- IUD's veroorzaken een steriele asymptotische ontsteking (vreemdlichaamreactie) in het endometrium waardoor de innesteling van de bevruchte eicel wordt verhinderd. Koper vergroot de betrouwbaarheid van het IUD door versterking van de ontstekingsreactie en een cytotoxisch effect op zaadcellen. De werkingsduur van koperhoudende IUD's varieert in functie van het effectieve koperoppervlak. De anticonceptieve werkzaamheid is groter en langer bij een koperoppervlak van minstens 380 mm. Het koperoppervlak wordt vermeld in de meeste merknamen.
- Voor het levonorgestrel-bevattend IUD berust de anticonceptionele werking o.a. op atrofie van het endometrium. Dit voorkomt innesteling van de bevruchte eicel, maar remt ook de migratie van het sperma naar de baarmoeder en eileiders. Daarnaast veroorzaakt het gebruik van levonorgestrel dik en taai cervixslijm, waardoor dit ondoordringbaar wordt voor spermatozoa.
- IUD's kunnen ook worden geplaatst bij adolescenten en nullipara.
- IUD's worden beschouwd als een goede keuze bij vrouwen met een verhoogd risico op veneuze trombose.
- IUD's zijn ook de meest doeltreffende methoden van noodanticonceptie (*off-label* gebruik voor het IUD met levonorgestrel) (*zie 6.2.4.*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Koperhoudend IUD
  - Anticonceptie.
  - Noodanticonceptie binnen de 5 dagen na onbeschermd seksueel contact (*zie 6.2.4.*).
- Levonorgestrel-bevattend IUD
  - Anticonceptie.
  - Idiopathische menorrhagie.



- Bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutietherapie.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gynaecologische infectie, afwijking of tumor; onverklaarde vaginale bloeding.
- Levonorgestrel-bevattend IUD: ook borstkanker of antecedenten ervan; leverinsufficiëntie, levertumoren en acuut leverlijden (SKP).

## Ongewenste effecten

- Vasovagale reactie bij insertie.
- Lokale complicaties in de weken na plaatsing, zoals expulsie, infectie, zelden perforatie.
- Verhoogd risico van ectopische zwangerschap indien de vrouw zwanger raakt met een IUD in situ.
- Koperhoudend IUD: hevigere, langdurigere en pijnlijkere menstruaties (vooral bij de eerste drie cycli).
- Levonorgestrel-bevattend IUD
  - Duidelijke vermindering tot uitblijven van de menstruele bloedingen (amenorroe bij tot 30% van de gebruiksters), onregelmatige cycli, langdurig bloedverlies en *spotting* (vooral tijdens de eerste drie cycli), ovariumcysten (soms symptomatisch).
  - Systemische hormonale effecten (o.a. depressieve stemming, hoofdpijn, acne, gewichtstoename en mastodynie).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (bv. levonorgestrel in IUD) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

## Interacties

- De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje) en het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen zie ook *rubriek Interacties* in 6.2. en Folia november 2021.

## Bijzondere voorzorgen

- Screenen op *Chlamydia* en gonokokken bij vrouwen met een verhoogd risico van seksueel overdraagbare infectie (SOI), o.a. < 25 jaar, voorgeschiedenis van SOI, meerdere partners.
- Vrouwen informeren over de symptomen van infectie of van ectopische zwangerschap.
- Indien een ischemische hart- en vaatziekte optreedt tijdens het gebruik van een levonorgestrel-IUD, kan men het IUD best verwijderen.
- Het risico van expulsie lijkt niet verhoogd met menstratiecups en tampons.

### 6.2.3.1. Koperhoudend IUD (“koperspiraaltje”)

### 6.2.3.2. Levonorgestrel-bevattend IUD (“hormoonspiraaltje”)

## 6.2.4. Noodanticonceptie

### Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is



- bij personen jonger dan 25 jaar
- bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Zie Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.

## Plaatsbepaling

- Zie Tabel 6a in 6.2.1.
- Het koperhoudende intra-uteriene device (IUD, koperspiraaltje) is de meest doeltreffende methode voor noodanticonceptie (syn. urgentie-anticonceptie), zeker als het onbeschermd seksueel contact tijdens of na de ovulatie heeft plaatsgevonden. Het kan tot 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact geplaatst worden. Het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) kan gebruikt worden (*off-label*), maar er is minder gebruikservaring dan met het koperspiraaltje.
- Als orale hormonale noodanticonceptie (*morning after pill*) wordt één enkele dosis levonorgestrel of ulipristal, een selectieve progesteroneenreceptor-modulator, gebruikt. Hoe vroeger de hormonale noodanticonceptie wordt ingenomen, hoe lager het risico van zwangerschap is. Levonorgestrel moet binnen 72 uur en ulipristal mag tot 5 dagen na het onbeschermd seksueel contact worden ingenomen.
- Voor adviezen over het gebruik van noodanticonceptie bij het vergeten van de pil, verwijzen we naar Tabel 6a in 6.2.1.. Noodanticonceptie is niet nodig als er slechts 1 pil vergeten werd (behalve als het gaat om de allereerste pil van de strip) of als er 2 tot 7 pillen vergeten werden in week 2 of 3 van de strip.
- Keuze van de noodanticonceptie (zie ook organigram “Keuze van de noodanticonceptie”): het koperspiraaltje of het hormoonspiraaltje (*off-label*) is steeds de eerste keuze. Wanneer een spiraaltje niet wenselijk of mogelijk is:
  - bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie nemen, indien het onbeschermd seksueel contact plaatsvond:
    - minder dan 72 uur geleden: levonorgestrel. Alternatief: ulipristal.
    - meer dan 72 uur (en < 5 dagen) geleden: ulipristal.
  - bij vrouwen die reeds hormonale anticonceptie nemen (oestroprogesterone associatie of progesteroneen-alleen pil), is er mogelijke competitie tussen het progesteroneen en ulipristal. Daarom:
    - binnen de 72 uur na onbeschermd seksueel contact: levonorgestrel. Ulipristal is een “terugvaloptie”;
    - 72 uur tot 5 dagen na onbeschermd seksueel contact: ulipristal is een “terugvaloptie”.
- Hormonale anticonceptie met voldoende betrouwbaarheid kan worden hervat of gestart
  - direct na inname van levonorgestrel, ongeacht of tevoren reeds hormonale anticonceptie werd gebruikt of van het type hormonale anticonceptie.
  - direct na inname van ulipristal wanneer een oestroprogesterone anticonceptivum werd gebruikt, tenzij het gebruik gedurende langer dan 7 dagen werd onderbroken (zie hieronder).
  - 5 dagen na inname van ulipristal als de vrouw een progesteroneen-alleen pil (“minipil”) nam of als het gebruik van een oestroprogesterone anticonceptivum gedurende langer dan 7 dagen onderbroken werd. Ook wanneer de vrouw geen hormonale anticonceptie gebruikte, moet na inname van ulipristal 5 dagen gewacht worden alvorens hormonale anticonceptie te starten.
- Wanneer noodanticonceptie nodig is, moet steeds aanvullend een condoom gebruikt worden tot de pil 7 achtereenvolgende dagen werd ingenomen.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Herhaaldelijk gebruik binnen eenzelfde menstruele cyclus.

## Ongewenste effecten

- Levonorgestrel: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, menstruele stoornissen: onregelmatig bloedverlies (*spotting*).



- Ulipristal: hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, abdominale pijn, gastro-intestinale stoornissen, menstruele stoornissen, mastodynie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap is een contra-indicatie.**
- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen zoals levonorgestrel, kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

## Interacties

- Zie rubriek “Interacties” in 6.2. in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje) en het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen.
- Ulipristal en levonorgestrel zijn substraten van CYP3A4. CYP3A4-inductoren (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.) kunnen de betrouwbaarheid van ulipristal en levonorgestrel verminderen: zie ook rubriek “Interacties” in 6.2. en Folia november 2021.
- Er is mogelijke competitie (antagonisme) tussen progestagenen en ulipristal ter hoogte van de receptor. Progestagenen zouden dus de werkzaamheid van ulipristal kunnen verminderen. Daarom is ulipristal geen eerste keuze als noodanticonceptie bij vrouwen die een progestageenbevattende anticonceptiepil nemen (zie rubriek “Plaatsbepaling”, keuze van de noodanticonceptie).

## Bijzondere voorzorgen

- Ulipristal wordt niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma die worden behandeld met orale glucocorticoïden.
- Bij vrouwen met obesitas lijkt levonorgestrel minder werkzaam dan bij niet-obese vrouwen (zie Folia september 2019).

## 6.3. Menopauze en hormonale substitutie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- de oestrogenen
- de oestroprogestagene associaties
- tibolon
- de associatie estradiol + cyproteron
- de associatie geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen
- prasteron
- middelen op basis van planten.

## Plaatsbepaling

- Oestrogenen
  - Subjectieve menopauzale klachten: oestrogenen zijn de meest werkzame behandeling. De dosis en de aard van het oestrogeen worden aangepast aan de klachten en de leeftijd van de patiënte. Oestrogeentherapie die perimenopauzaal gestart is en beperkt wordt tot de periode van de menopauzale klachten, lijkt veilig te zijn.
  - Atrofie van de slijmvliezen: wanneer dit de enige reden tot behandeling is, is een lubricerende gel de eerste aanpak. Bij onvoldoende effect, volstaat lokaal estriol of een lage dosis systemisch oestrogeen of estriol (biologisch minder actief oestrogeen) meestal.
  - Postmenopauzale osteoporose: een behandeling met oestrogenen gaat het postmenopauzaal botverlies tegen en kan bij langdurige toediening de fractuurincidentie verlagen. Ter preventie van osteoporose wordt echter niet aangeraden om postmenopauzale vrouwen langdurig te behandelen



met oestrogenen (al dan niet in associatie met progestagenen) gezien het risico van trombo-embolie en het (beperkte) risico van borstkanker met oestroprogestagenen en gezien andere behandelingen daarvoor beschikbaar zijn [zie *Folia november 2019, Folia februari 2020 en Folia november 2020*].

- Een langdurige behandeling met systemische oestrogenen in monotherapie leidt tot endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumcarcinoom. Om dit risico te verminderen wordt, indien de uterus ter plaatse is, systematisch een progestageen geassocieerd (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"). Bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, dient geen progestageen aan het oestrogeen te worden geassocieerd.
- Over hormonale substitutie met oestrogeen-alleen (gebruikt bij vrouwen na hysterectomie) zijn de gegevens tegenstrijdig (zie *Folia november 2019, Folia februari 2020 en Folia november 2020*).
- Observationele studies suggereren een lager risico van diepe veneuze trombose met transdermale oestrogenen, maar gerandomiseerde studies zijn nodig om dit te bevestigen.
- **Fyto-oestrogenen**
  - Fyto-oestrogenen zijn plantaardige stoffen die zich binden aan de oestrogeenreceptoren. In soja (*Glycine max*) gaat het voornamelijk over isoflavonen. De veiligheid op lange termijn van fyto-oestrogenen is niet bekend, zeker niet bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker. Er is geen effect op de botdensiteit. Er zijn geen fyto-oestrogenen meer als geneesmiddel beschikbaar op de markt, maar veel voedingssupplementen.
- **Oestroprogestagene associaties**
  - Associatie van een progestageen vermindert het risico van endometriumhyperplasie en -carcinoom, maar sluit het niet volledig uit.
  - De progestagenen spelen waarschijnlijk een rol bij het licht verhoogde langetermijnrisico van borstkanker door oestroprogestagene associaties.
  - De resultaten van gerandomiseerde studies in primaire en secundaire cardiovasculaire preventie toonden in het algemeen een verhoogde incidentie van cerebrovasculair accident en veneuze trombo-embolie. De gegevens in verband met coronairlijden lijken geruststellend.
  - De aanbeveling om de behandeling niet langer voort te zetten dan nodig is om de menopauzale klachten te behandelen, blijft voor de meeste vrouwen bestaan.
- Tibolon (zie 6.3.3.) wordt ook gebruikt bij de symptomatische behandeling van menopauzale warmte-opwellingen. Prasteron wordt ook gebruikt bij de symptomatische behandeling van postmenopauzale vulvovaginale atrofie (zie 6.3.4.). De juiste plaats van deze moleculen is niet duidelijk, onder andere omwille van een gebrek aan gegevens over hun veiligheid op lange termijn.

### 6.3.1. Oestrogenen in de menopauze

#### Plaatsbepaling

- Zie 6.3.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Borstcarcinoom of andere hormoondependente tumoren, of antecedenten ervan.
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, gewichtstoename, mastodynie, premenstrueel syndroom, water- en zoutretentie, chloasma en rash, krampen in de onderste ledematen.
- Libidoverandering, hoofdpijn, migraine, duizeligheid, stemmingsstoornissen en depressie.



- *Spotting*, dysmenorroe, candida-vaginitis.
- Gestoorde glucosetolerantie.
- Endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumkanker, vooral wanneer geen progestageen aan het oestrogeen is toegevoegd; over een verhoogd risico van borstkanker met oestrogeen-alleen zijn de gegevens tegenstrijdig (zie *Folia november 2019, Folia februari 2020 en Folia november 2020*).
- Diepe veneuze trombose, waarschijnlijk minder met de transdermale toediening.
- Cholestatische icterus.
- Transdermale en vaginale toedieningsweg: ook lokale irritatie, allergische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

## Interacties

- Orale oestrogenen kunnen de vrije thyroxineconcentratie in het bloed verlagen, waardoor het nodig kan zijn om de dosis levothyroxine te verhogen. Controleer daarom de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen.
- De oestrogenen zijn substraten van CYP3A4 en inhibitoren van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij gebruik van systemische oestrogenen als substitutie dient, indien de uterus nog ter plaatse is, een progestageen te worden geassocieerd om de verhoging van het risico van endometriumhyperplasie en -carcinoom door het oestrogeen tegen te gaan. Het progestageen dient per maand minstens 12 opeenvolgende dagen te worden toegediend, maar het kan ook continu aan lagere doses worden gegeven.
- Wegens het hogere risico van veneuze trombo-embolie wordt de behandeling met oestrogenen best onderbroken een maand vóór electieve chirurgie en bij immobilisatie.
- Opgelet voor accidentele blootstelling van de spray of gel aan kinderen. Er zijn meldingen van optreden van (reversibele) borstontwikkeling en vervroegde seksuele ontwikkeling bij kinderen na blootstelling aan een spray of gel met oestrogenen, bijvoorbeeld door contact met de huid waarop de spray of gel is aangebracht. Indien iemand toch onbedoeld in contact gekomen is, moet dit zo snel mogelijk verwijderd worden met water en zeep.

## Posologie

- De gemiddelde onderhoudsdosis voor substitutietherapie wordt gegeven.

### 6.3.1.1. Oestrogenen voor orale toediening

### 6.3.1.2. Oestrogenen voor transdermale toediening

### 6.3.1.3. Oestrogenen voor vaginale toediening

## 6.3.2. Oestroprogestagene associaties in de menopauze

### Plaatsbepaling

- *Zie 6.3.*
- De oestroprogestagene associaties voor hormonale substitutie worden oraal toegediend. De samenstelling van deze associaties is niet geschikt voor ovulatie-onderdrukking en ze zijn niet bruikbaar als anticonceptiva.
- De componenten van sommige oestroprogestagene associaties kunnen ook afzonderlijk worden voorgeschreven (zie 6.3.1. en 6.6.).



- Continue inname gaan dikwijls gepaard met onregelmatige doorbraakbloedingen (*spotting*), vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en bij vrouwen die recent menopauzaal zijn.
- Met de sequentiële associaties (bv. 28 dagen oestrogeen, met toevoeging van een progestageen gedurende de laatste 14 dagen) is er meestal een maandelijks onttrekkingsbloeding.
- Voor sommige preparaten is er een onderbreking tussen de behandelingscycli, andere preparaten moeten continu genomen worden.
- De progestagenen spelen waarschijnlijk een rol bij het licht verhoogde langetermijnrisico van borstkanker door oestroprogestagene associaties (zie *Folia november 2019, Folia februari 2020 en Folia november 2020*).
- Er bestaat geen specialiteit meer op basis van norgestrel sinds april 2021.

### **Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen**

- Zie 6.2.1. en 6.3.1.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).
- Estradiol + drospirenon: ernstige nierinsufficiëntie.

#### **6.3.2.1. Oestroprogestagenen voor orale toediening**

#### **6.3.2.2. Oestroprogestagenen voor transdermale toediening**

#### **6.3.3. Tibolon**

Tibolon is een synthetisch 19-nor-steroïd met progestagene, oestrogene en androgene eigenschappen.

#### **Plaatsbepaling**

- Zie 6.3.
- Subjectieve menopauzale klachten: tibolon wordt gebruikt bij menopauzale warmte-opwellingen, maar met minder effect dan de oestroprogestagene associaties. De risico-batenverhouding is negatief. De gegevens over de veiligheid van tibolon op lange termijn zijn beperkt in vergelijking met deze van de oestroprogestagene associaties. Verhoogd risico van trombo-embolie en van borstkanker (vooral verhoogde kans op recidief).
- Osteoporose: tibolon heeft een bewezen beschermend effect op alle types osteoporotische fracturen maar de risico-batenverhouding op lange termijn is onduidelijk wegens het risico van trombo-embolie en een licht toegenomen risico van borstkanker (zie *Folia november 2019 en Folia augustus 2020*).

#### **Contra-indicaties**

- Oestrogeendependente tumoren (endometriumcarcinoom, borstcarcinoom) en arteriële of veneuze trombo-embolische accidenten, of antecedenten ervan.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

#### **Ongewenste effecten**

- *Spotting*, leucorrhoe, candida-vaginitis.
- Hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, rash, gewichtstoename, hypertrichose.
- Trombo-embolie.
- Verhoogd risico van borstkanker (vooral verhoogde kans op recidief) en van endometriumcarcinoom.

#### **Interacties**

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.



### 6.3.4. Prasteron

Prasteron, of dehydro-epiandrosteron (DHEA), is een natuurlijk steroïde, precursor van mannelijke (testosteron) en vrouwelijke (estradiol) geslachtshormonen.

#### Plaatsbepaling

- Prasteron wordt voorgesteld voor de behandeling van matig tot ernstige symptomen gebonden aan vulvovaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen.
- Zijn effect op dyspareunie is bescheiden en zijn plaats ten opzichte van de andere behandelingen (bv. lubricerende gels of oestrogenen voor vaginale toediening) is niet duidelijk (zie *Folia september 2019*).
- De gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn beperkt. Androgene en oestrogene systemische effecten zijn niet uit te sluiten.

#### Contra-indicaties

- Zie 6.3.1.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Leucorroe, urineweginfecties, cervicale dysplasie, acne, erythema, hypertrichosis, hoofdpijn, hypertensie, gewichtsverlies of -toename.
- Androgene en oestrogene systemische effecten zijn niet uit te sluiten.

#### Bijzondere voorzorgen

- Een herevaluatie van de risico-batenverhouding moet minstens om de 6 maanden plaats vinden.

### 6.3.5. Oestrogenen + bazedoxifeen

Bazedoxifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator, heeft antagonistische eigenschappen ter hoogte van de oestrogeenreceptoren in het endometrium.

#### Plaatsbepaling

- Zie 6.3.
- Associëren van bazedoxifeen aan de geconjugeerde oestrogenen zou het risico van endometriumhyperplasie door de oestrogenen verminderen bij vrouwen bij wie progestagenen niet aangewezen zijn.

#### Contra-indicaties

- Zie 6.3.1. en 9.5.3.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Zie 6.3.1. en 9.5.3.
- Zowel bazedoxifeen als de oestrogenen verhogen het risico van veneuze trombo-embolie. oestrogenen geconjugeerd 0,45 mg + bazedoxifeen 20 mg tablet met gereguleerde afgifte (or).

### 6.3.6. Middelen op basis van planten

#### Plaatsbepaling

- Het droog extract van *Cimicifuga racemosa* (syn. zilverkaars) wordt voorgesteld voor de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze. Het werkingsmechanisme is niet bekend. Gezien de geringe evidentie van doeltreffendheid en de mogelijke ongewenste effecten is de risico-batenverhouding





negatief [zie *Folia juli 2020*].

## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Soms ernstige levertoxiciteit.
- Huidreacties.

## 6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- oxytocica
- tocolytica.

### 6.4.1. Oxytocica

#### Plaatsbepaling

- Carbetocine (langwerkend oxytocine-analoog): preventie van uterusatonie na keizersnede.
- Carboprost (methylanaloog van prostaglandine F): postpartumbloeding ten gevolge van uterusatonie.
- Dinoproston (prostaglandine E): stimulatie van de uterusmotiliteit ter pre-inductie en inductie van de arbeid.
- Methylergometrine (een moederkoornalkaloïd): postpartum voor de preventie of de behandeling van uterushypotonie en bloedingen.
- Misoprostol (een synthetisch prostaglandine E1-analoog): inductie van de arbeid. Een andere specialiteit op basis van misoprostol, eveneens voor orale toediening maar met een hogere sterkte en met als indicatie de preventie van ulcera bij bepaalde patiënten op NSAID's (zie 3.1.1.3.), wordt off-label langs orale of vaginale weg gebruikt bij inductie vóór de 36ste zwangerschapsweek, bij postpartumbloeding en ter uitlokking van abortus.
- Oxytocine: stimulatie van de uterusmotiliteit in geval van ontoereikende uteruscontractiliteit, en preventie en behandeling van postpartumbloedingen.

#### Contra-indicaties

- Carbetocine: (pre-)eclampsie; epilepsie; leverinsufficiëntie; nierinsufficiëntie (SKP).
- Carboprost: niet-behandelde pelvisinfectie; hart-of longlijden; leverinsufficiëntie (SKP).
- Dinoproston: risicosituaties voor vaginale bevalling, nierinsufficiëntie (SKP).
- Methylergometrine: ernstige hypertensie, coronairlijden; (pre-)eclampsie.
- Misoprostol: risicosituaties voor vaginale bevalling; foetale nood.
- Oxytocine: risicosituaties voor vaginale bevalling.

#### Ongewenste effecten

- Risico van overdreven uteruscontracties, met nadelige gevolgen voor de foetus.
- Carboprost en dinoproston: ook: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, cardiovasculaire effecten (vasovagale reacties); zelden overgevoelighedsreacties, convulsies, bronchospasme, longoedeem, dyspneu.
- Carbetocine en oxytocine: ook: bij de moeder: hypertensie, hypotensie, zout- en waterretentie; bij de pasgeborene, vooral de prematuur: hogere incidentie van hyperbilirubinemie.
- Methylergometrine: ook: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, hypertensie, aritmieën, coronaire spasmen, dyspneu, longoedeem; zelden overgevoelighedsreacties.
- Misoprostol:



- bij de moeder: ook gastro-intestinale stoornissen, rillingen en koorts, postpartumbloedingen; meer zeldzaam: abruptio placentae, baarmoederruptuur
- bij het kind: foetale nood; meer zeldzaam: convulsies, asfyxie.

## Zwangerschap

- Carboprost, dinoproston, misoprostol en oxytocine: met uitzondering van de vastgestelde indicaties mogen deze producten niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden.
- Carbetocine en methyleergometrine: **zwangerschap is een contra-indicatie.**
- **Misoprostol: teratogeen effect bij toediening in het 1 trimester.**

## Interacties

- **Versterking van het stimulerend effect op de uterus wanneer verschillende weeën-opwekkende middelen tegelijkertijd worden toegediend.**

## Bijzondere voorzorgen

- Toediening alleen onder strikte controle, meestal in hospitaalmilieu.
- Misoprostol: bij nier- en leverfalen de dosis verminderen en/of het doseringsinterval verlengen.

## 6.4.2. Tocolytica

### Plaatsbepaling

- Tocolytica worden gebruikt tot de 34 week van de zwangerschap, en dit als men vermoedt dat het voortzetten van de zwangerschap een voordeel heeft voor moeder en kind.
- Het is niet duidelijk in hoeverre uitstel van de geboorte dankzij tocolytica, leidt tot een betere prognose voor het kind. De tijdswinst bekomen door het gebruik van tocolytica kan wel belangrijk zijn om preventieve maatregelen (bv. transfer naar een ziekenhuis met dienst voor neonatale opvang, behandeling met corticosteroïden) uit te voeren.
- $\beta$ -mimetica (vooral salbutamol) (zie 4.1.) worden uitzonderlijk gedurende korte termijn gebruikt voor hun relaxerend effect op de uterus, voor zover er geen maternale contra-indicaties bestaan (tachycardie, hyperthyreoïdie, diabetes, meerlingzwangerschap...).
- Atosiban is een antagonist van oxytocine die intraveneus gebruikt wordt. De behandelingsduur mag niet meer dan 48 uur bedragen, eventueel te herhalen.
- Indomethacine (zie 9.1.) wordt soms aangewend voor kortstondige tocolyse maar de risicobatenverhouding is negatief (indicatie niet opgenomen in de SKP).
- Calciumantagonisten (zie 1.6.), vooral nifedipine, worden ook als tocolytica gebruikt; de resultaten zijn minstens even goed als met  $\beta$ -mimetica, met mogelijk minder ongewenste effecten; deze indicatie is niet vermeld in de SKP.

### Contra-indicaties

- Eclampsie en ernstige pre-eclampsie; intra-uteriene infectie; foetale sterfte in utero; antepartumbloedingen; *placenta praevia*; *abruptio placentae*, vroegtijdig breken van de vruchtvlies na 30 weken zwangerschap.
- $\beta$ -mimetica: ook hartlijden in de voorgeschiedenis; risicofactoren voor myocardischemie; niet oraal toedienen als tocolyticum [zie *Folia januari 2014*].

### Ongewenste effecten

- $\beta$ -mimetica
  - Bij de moeder: tachycardie, agitatie, beven, nausea, braken, zweten, congestie van het aangezicht, hyperglykemie, hypokaliëmie, longoedeem.
  - Bij de pasgeborene: beven, hyperglykemie, ketoacidose.



- Atosiban: bij de moeder: irritatie ter hoogte van de injectieplaats, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, hypotensie, hyperglykemie, keto-acidose.
- Calciumantagonisten: bij de moeder: hypotensie (zie 1.6.).

## 6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting

In dit hoofdstuk worden besproken:

- clomifeencitraat
- gonadotropinen.

Natuurlijk progesteron (oraal, vaginaal of via injectie, zie 6.6.1., 6.6.3. en 6.6.4.) of een afgeleide ervan (dydrogesteron, zie 6.6.1.) kan worden aangewend om de luteale fase te ondersteunen indien deficiëntie van het *corpus luteum* wordt vermoed, dit vooral bij vrouwen bij wie de ovulatie werd geïnduceerd door gonadotropinen.

### 6.5.1. Clomifeen

Clomifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator, verhoogt door zijn anti-oestrogeen effect t.h.v. de hypothalamus, de frequentie van de pulsatiele secretie van GnRH (gonadoreline), met tijdelijke verhoging van de concentraties van LH en FSH.

#### Plaatsbepaling

- Toediening van clomifeen om de vruchtbaarheid te verhogen bij vrouwen met een normale ovulatoire cyclus heeft geen zin.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Stimulatie van de follikelrijping en inductie van de ovulatie bij anovulatie of oligo-ovulatie als gevolg van hypothalamische disfunctie.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Ovariumcysten.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Hormoonafhankelijke tumoren.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, mastodynie, gastro-intestinale stoornissen.
- Verhoogde incidentie van multipel zwangerschap en van ectopische zwangerschap.
- Functionele ovariële cysten, waardoor de behandeling tijdelijk moet worden gestaakt.
- Zelden: ovariële hyperstimulatie, visusstoornissen, hoofdpijn.
- Vermoedens dat ovulatiestimulerende middelen het risico van ovariumkanker doen toenemen, werden niet bevestigd in studies met een behandelingsduur korter dan 12 cycli.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap is een contra-indicatie.**

### 6.5.2. Gonadotropinen

Follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) zijn gonadotropinen of gonadotrope hormonen die bij de man en de vrouw worden gesecreteerd door de hypofysevoorkwab. Het humane choriogonadotrofine (HCG) wordt afgescheiden door de placenta en door trofoblasttumoren. HCG en LH hebben grotendeels dezelfde structuur en eigenschappen, maar andere fysiologische effecten. Menotrofine (humane menopauzegonadotrofine, HMG) bevat bio-equivalente hoeveelheden LH en FSH.



Urofollitropine (gezuiverd FSH) wordt geëxtraheerd uit menselijke urine. Andere gonadotropinen worden geëxtraheerd uit urine van zwangere vrouwen (voor HCG) of van postmenopauzale vrouwen (voor HMG); men beschikt ook over biosynthetisch FSH (corifollitropine, follitropine), biosynthetisch LH (lutropine) en biosynthetisch HCG (choriogonadotropine). HCG van urinaire origine is niet meer beschikbaar sinds december 2021, en urofollitropine sinds januari 2022.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Vrouw
  - Menotrofine, follitropine:
    - verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van anovulatie.
  - Menotrofine, follitropine, corifollitropine:
    - hyperstimulatie van de ovaria in het kader van medisch begeleide voortplanting.
  - Humane choriogonadotrofine en synthetisch choriogonadotropine:
    - uitlokken van de ovulatie na follikelrijping door HMG of follitropine;
    - timing van de ovulatie in geval van intra-uteriene inseminatie, timing van de eicelpunctie bij IVF;
    - ondersteuning van de luteale fase, voornamelijk bij kunstmatig geïnduceerde cycli.
- Man
  - Follitropine-alfa, follitropine beta: inductie van de spermatogenese bij sterilitet berustend op oligo-azoöpermie of azoöpermie door hypogonatroop hypogonadisme.
  - Corifollitropine: vertraagde puberteit als gevolg van hypogonadotroop hypogonadisme bij mannelijke adolescenten (14 jaar en ouder).
  - Cryptorchidie met niet-retractiele testes.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ovariumcysten of, ovariuminsufficiëntie, bepaalde misvormingen van de geslachtsorganen, tumor van de hypothalamus of van de hypofyse, hormoondependente tumoren of carcinomen, onverklaarde vaginale bloeding.
- Corifollitropine alfa: ook risico op ovarieel hyperstimulatiesyndroom.
- Choriogonadotropine: ook ectopische zwangerschap in de voorbije 3 maanden en actieve trombo-embolische aandoening.

## Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Hoofdpijn, stemmingsstoornissen.
- Multipelle ovulaties, met risico van meerlingzwangerschap.
- Ovariële hyperstimulatie met risico van vorming van ovariumcysten met abdominale last, ascites, zelden ovariumtorsie en ruptuur.
- Allergische reacties.
- Urofollitropine: ook constipatie.
- Vermoedens dat ovulatiestimulerende middelen het risico van ovariumkanker doen toenemen, werden niet bevestigd.

## Bijzondere voorzorgen

- Choriogonadotrofine: voorzichtig te gebruiken bij mannelijke patiënten met hartfalen.
- Gonadotropines zijn voorzichtig te gebruiken bij patiënten met risicofactoren voor trombose (persoonlijke of familiale antecedenten, trombofilie, ernstige obesitas).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**



## 6.6. Progestagenen

- Progesteron: alleen de gemiconiseerde vorm is actief langs orale weg; gemiconiseerd progesteron kan ook vaginaal worden toegediend om een systemisch effect te verkrijgen.
- Vooral synthetische progestagenen afgeleid van progesteron, 17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron, testosteron, nortestosteron of norprogesteron worden gebruikt.
- Lynestrenol, norethisteron en levonorgestrel hebben androgene eigenschappen; desogestrel, diënogest en gestodeen zijn weinig androgeen. Dit kan belang hebben in verband met indicaties en contra-indicaties.
- Er bestaat geen specialiteit meer op basis van norgestrel sinds april 2021.
- Progestagenen en oestroprogestagene associaties voor anticonceptie en voor menopauzale klachten of hormonale substitutie worden besproken in 6.2. en 6.3.

### Plaatsbepaling

- Progestagenen kunnen cyclisch of continu worden toegediend; cyclische toediening (10 tot 14 dagen) heeft enkel zin indien er tijdens de vorige weken een voldoende oestrogene invloed is geweest.
- Progestagenen hebben geen plaats bij de behandeling van dysmenorroe, menorrhagie en premenstrueel syndroom, tenzij het levonorgestrel-bevattend intra-uterien device (IUD) dat kan gebruikt worden bij idiopathische menorrhagieën (zie 6.2.3.2.).
- Natuurlijk progesteron (oraal, vaginaal) of een afgeleide ervan (dydrogesteron) kan worden aangewend om de luteale fase te ondersteunen indien deficiëntie van het *corpus luteum* wordt vermoed, dit vooral bij vrouwen bij wie de ovulatie werd geïnduceerd door gonadotropinen (zie 6.5.2.) of gonadoreline-analogen (zie 5.3.6.).
- Bloedverlies in het eerste trimester van de zwangerschap (dreigend miskraam) is zelden het gevolg van progesterontekort, en vormt op zich geen indicatie voor een behandeling met progesteron. Bij vrouwen met herhaalde miskramen in de voorgeschiedenis zou progesteron in de vroege zwangerschap doeltreffend kunnen zijn om een miskraam te voorkomen.
- Bij endometriose heeft diënogest geen meerwaarde in vergelijking met andere progestagenen [zie *Folia januari 2019*].
- Progesteron voor lokaal gebruik wordt zonder veel evidentie aangewend bij benigne mastopathie en mastodynie.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Anticonceptie: alleen (oraal, prikpil, implantaat, IUD) of in associatie met oestrogenen (zie 6.2.1. en 6.2.2.).
- Noodanticonceptie (*morning after pill*, zie 6.2.4.).
- Postmenopauzale substitutie (oraal, transdermaal): in associatie met oestrogenen (zie 6.3.2.).
- Inductie van onttrekkingsbloeding in geval van amenorroe of anovulatoire bloedingen.
- Onvruchtbaarheid of (dreigend) miskraam: enkel wanneer deze een gevolg zijn van een deficiënt *corpus luteum*.
- Dreigende vroeggeboorte bij sommige risicogroepen.
- Uitstellen van de menstruatie.
- Endometriose.
- Idiopathische menorrhagieën (levonorgestrel-bevattend IUD, zie 6.2.3.2.).
- Hormoondependente maligniteiten, bv. van endometrium of prostaat; dit wordt vermeld bij de specialiteiten die hiervoor in aanmerking komen.
- Essentiële mastodynie of mastodynie geassocieerd met benigne mastopathie (transdermaal).

### Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").
- Borstkanker of gynaecologische kanker, of antecedenten ervan (tenzij in het kader van behandeling).
- Onverklaarde vaginale bloeding.



- Ernstig arterieel lijden.
- Dydrogesteron en nomegestol: meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeoom.
- Antecedenten van idiopathische geelzucht of ernstige pruritus tijdens de zwangerschap.
- Voor bepaalde specialiteiten worden leverinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie en levertumoren als contra-indicaties vermeld in de SKP.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, water- en zoutretentie, gewichtstoename.
- Libidovermindering, hoofdpijn, moeheid, neiging tot depressie.
- Menstruele stoornissen (*spotting*) tijdens de behandeling, min of meer langdurige amenorroe na stoppen van langdurige behandeling.
- Dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.
- Zelden: cholestatische icterus en urticaria.
- Derivaten met androgene werking: acne, seborroe, alopecie en hirsutisme.
- Dydrogesteron en nomegestrol: meningeoom (zelden). Het risico is onduidelijk voor andere progestagenen [zie *Folia november 2022*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

## Interacties

- Zie 6.2.2.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij vrouwen met antecedenten van of risicofactoren voor trombo-embolie, bij hypertensie, en bij associatie met oestrogenen bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom.

## Posologie

- De hieronder gegeven doseringen gelden enkel voor de niet-oncologische indicaties; gezien de noodzaak voor individuele dosisaanpassing wordt geen dosering gegeven voor gebruik bij hormoondependente tumoren.

### 6.6.1. Orale toediening

### 6.6.2. Transdermale toediening

### 6.6.3. Vaginale toediening

### 6.6.4. Parenterale toediening

## 6.7. Antiprogestagenen

Mifepriston is een synthetisch steroïd met antiprogestagene werking.

### Nota

De aflevering van mifepriston kan enkel gebeuren in een ziekenhuisapotheek na voorleggen van een voorschrift en een verklaring van een arts, in dubbel opgesteld. Gedetailleerde informatie kan bekomen worden bij de ziekenhuisapotheker.



## Plaatsbepaling

- Mifepriston wordt gebruikt voor zwangerschapsafbreking en voor inductie van de arbeid bij dood *in utero*.

## Contra-indicaties

- **Borstvoeding.**
- Bijnierschorsinsufficiëntie.
- Ernstig astma.
- Ectopische zwangerschap.

## Ongewenste effecten

- Vaginale bloedingen en uteriene contracties.
- Gastro-intestinale stoornissen, rash.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Borstvoeding is een contra-indicatie.**

## Interacties

- Mifepriston is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## 6.8. Lactatie en hyperprolactinemie

### Plaatsbepaling

- *Stimulatie van de lactatie*
  - *Zie Folia november 2017.*
  - Domperidon en metoclopramide worden soms gebruikt om de lactatie te bevorderen (indicatie niet vermeld in de SKP). Bij moeders van premature kinderen kan domperidon in sommige gevallen en op korte termijn een optie zijn, maar er zijn veel onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging met domperidon; metoclopramide is in deze indicatie steeds af te raden.
- *Remming van de lactatie*
  - *Zie Folia november 2014.*
  - Voor lactatieremming worden de dopamine-agonisten bromocriptine en cabergoline, beiden ergotderivaten, gebruikt. Bromocriptine wordt vooral gebruikt bij de ziekte van Parkinson, en wordt besproken in 10.6.2.
  - Gezien de ongewenste effecten van de gebruikte geneesmiddelen, zijn voor preventie en suppressie van lactatie niet-medicamenteuze maatregelen te verkiezen (bv. degelijke ondersteuning van de borsten, koude kompressen). Indien nodig, gebruikt men een analgeticum zoals paracetamol of een NSAID.
- *Hyperprolactinemie*
  - Bij hyperprolactinemie worden cabergoline en quinagolide (een niet-ergotderivaat) gebruikt.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Cabergoline: suppressie van lactatie en hyperprolactinemie.
- Quinagolide: hyperprolactinemie.

### Contra-indicaties

- Cabergoline: psychose, ernstige cardiovasculaire aandoeningen, pulmonaire fibrose of hartkleplijden, of antecedenten ervan; niet-gecontroleerde hypertensie; zwangerschapshypertensie, (pre-)eclampsie.
- Quinagolide: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).



## Ongewenste effecten

- Orthostatische hypotensie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen.
- Compulsief gedrag, bv. gokverslaving [zie *Folia maart 2019*] en hyperseksualiteit bij chronisch gebruik van dopamine-agonisten.
- Cabergoline: zelden ook, zoals met de andere ergotderivaten (zie 10.6.2.), inflammatoire reacties zoals pleuritis, pericarditis, retroperitoneale fibrose en hartklepletsels bij chronisch gebruik, vaatspasmen, hallucinaties, psychotische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Bij zwangerschapswens tijdens een behandeling van hyperprolactinemie moet, zodra de diagnose van zwangerschap is gesteld, de inname van bromocriptine, cabergoline of quinagolide gestaakt worden. Bij grote hypofysetumoren wordt de behandeling soms tijdens de zwangerschap voortgezet, onder nauwgezette supervisie.
- In afwezigheid van zwangerschapswens wordt best niet-hormonale anticonceptie gestart.

## Interacties

- Cabergoline is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## 6.9. Middelen gebruikt bij fibromen

De Gonadoreline-analogen busereline, gosereline en triptroline (zie 5.3.6.) kunnen gebruikt worden pre-operatief bij de behandeling van uterusfibromen.

Ulipristal (zie 6.9.1.) wordt gebruikt als sequentiële behandeling bij behandeling van fibromen bij falen of contra-indicatie voor embolisatie of chirurgie.

Relugolix in combinatie met geslachtshormonen (zie 6.9.2.) wordt gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen en van endometriose.

### 6.9.1. Selectieve progesteronreceptor-modulatoren

Ulipristal is een selectieve progesteronreceptor-modulator.

Voor gebruik voor urgentie-anticonceptie, zie 6.2.4.

#### Plaatsbepaling

- De risico-batenverhouding van ulipristal bij de aanpak van uterusfibromen is ongunstig. De specialiteit op basis van ulipristal voor gebruik bij uterusfibromen is opnieuw beschikbaar gekomen in mei 2021 [zie *Folia juni 2021*], met een beperktere indicatie omwille van het risico van ernstige levertoxiciteit (met soms nood voor levertransplantatie). Het is niet mogelijk om de risicofactoren voor het optreden van levertoxiciteit te definiëren. Veiliger medicamenteuze alternatieven zijn beschikbaar.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Sequentiële behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij niet-gemenopauzeerde vrouwen bij falen van of contra-indicatie voor embolisatie of chirurgie.

#### Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Onverklaarde vaginale bloedingen; baarmoeder-, ovarium-, cervix- en borstkanker.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Amenorroe, verdikking van het endometrium, pijnlijke opzetting van de borsten, ovariumcysten, bekkenpijn, vermoeidheid, gewichtstoename.





- Leverinsufficiëntie en ernstige leveraantasting met noodzaak van levertransplantatie werden gerapporteerd [zie *Folia januari 2019*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- Ulipristal is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

## Interacties

- Ulipristal is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).

## Bijzondere voorzorgen

- De behandelingsduur mag maximum 4 behandelingscycli van 3 maanden bedragen, met telkens een onderbreking van minimum 2 menstruele cycli.
- Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden voor en tijdens de behandeling, en 2 à 4 weken na het stoppen.
- Bij herhaalde sequentiële behandelingen wordt een jaarlijkse echografie van het endometrium aanbevolen. Deze moet uitgevoerd worden tijdens een periode zonder behandeling, na terugkeer van de menstruatie.

## 6.9.2. Gonadoreline-antagonisten in associatie met geslachtshormonen

Relugolix is een gonadoreline-receptorantagonist die de afgifte van LH en FSH remt en daardoor de serumconcentraties van oestradiol en progesteron verlaagt. Het wordt voorgesteld in combinatie met oestradiol en norethisteron om de bijwerkingen tegen te gaan die verband houden met overmatige oestrogeendepletie.

Relugolix bestaat ook als monopreparaat voor de behandeling van een gevorderd hormoononafhankelijk prostaatcarcinoom (zie 5.3.7).

## Plaatsbepaling

- Na minstens een maand gebruik is de anticonceptieve betrouwbaarheid van de associatie relugolix + estradiol + norethisteron verzekerd en dient er geen bijkomende anticonceptieve methode gebruikt te worden.
- Uterusfibromen: de plaats van relugolix + oestradiol + norethisteron tegenover andere therapeutische opties (medicamenteus of chirurgisch) is nog onduidelijk, vooral op de langetermijn. Beperkte gegevens na 1 jaar tonen behoud van werkzaamheid zonder extra veiligheidsproblemen.
- Endometriose: Het combinatiepreparaat is niet vergeleken met andere behandelingen. Het is effectief ten opzichte van placebo bij het verminderen van dysmenorroe en niet-menstruele bekkenpijn. Het is onbekend of dit effect aanhoudt na 6 maanden.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- De behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- De symptomatische behandeling van endometriose bij vrouwen met een voorgeschiedenis van eerdere medische of chirurgische behandelingen voor hun endometriose.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze tromboembolie.
- Coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of antecedenten ervan.
- Migraine met aura.
- Borstcarcinoom of andere hormoonafhankelijke tumoren, of antecedenten ervan.
- Osteoporose.



- Levertumoren.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Opvliegers, uterusbloedingen, prikkelbaarheid, alopecia, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, borstcysten, verminderd libido en dyspepsie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Ryeqo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

### **Interacties**

- De interacties van de oestrogenen (door de aanwezigheid van estradiol) en van de progestagenen (door de aanwezigheid van norethisteron): *zie 6.2.1.*
- Concomitante inname met hormonale anticonceptie is gecontra-indiceerd.
- Relugolix is een substraat van P-gp, met mogelijkheid van interacties met inhibitoren en inductoren van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- In de SKP wordt gelijktijdige toediening van P-gp-inhibitoren (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*) en van krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductoren (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*) afgeraden.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Hormonale anticonceptie moet voor het begin van de behandeling worden gestaakt, aangezien het gelijktijdige gebruik van hormonale anticonceptie is gecontra-indiceerd. Niet-hormonale anticonceptie moet gedurende ten minste een maand na de start van de behandeling worden gebruikt om adequate anticonceptie te verzekeren.

## **6.10. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie**

### **Plaatsbepaling**

- Het droog extract van *Vitex agnus-castus* wordt zonder veel argumenten voorgesteld voor de behandeling van premenstrueel syndroom [*zie Folia juli 2020*]. **Het droog extract van *Vitex agnus-castus* is niet meer beschikbaar sinds september 2022.**



## 7. Urogenitaal stelsel

7.1. Blaasfunctiestoornissen

7.2. Benigne prostaathypertrofie

7.3. Erectiestoornissen

7.4. Diverse middelen bij urogenitale problemen

De geneesmiddelen gebruikt bij urogenitale infecties worden besproken in hoofdstuk 11.1.; de middelen gebruikt bij neoplastische aandoeningen worden besproken in 5. *Hormonaal stelsel* en in hoofdstuk 13. *Antitumorale middelen*. Soms worden bij bedwateren (*enuresis nocturna*) en nycturie, naast een niet-medicamenteuze aanpak, ook geneesmiddelen gebruikt (vooral desmopressine, zie 5.5.2.).

### 7.1. Blaasfunctiestoornissen

#### Plaatsbepaling

- Hygiënische maatregelen (vochtbeperking 's avonds, gewichtsverlies bij obesitas) worden klassiek aangeraden. Niet-medicamenteuze maatregelen zoals blaastraining en bekkenbodemspieroefeningen verbeteren de urine-incontinentie in een aantal gecontroleerde studies.
- *Overactieve blaas met incontinentie (syn. urge-incontinentie of aandrangincontinentie) of zonder incontinentie*
  - Blaastraining is doeltreffend gebleken in gecontroleerde studies en heeft minimale ongewenste effecten. De risico-baten verhouding is dus positief.
  - Anticholinergica geven een beperkte symptomatische verbetering; de doeltreffendheid van de verschillende anticholinergica is vergelijkbaar, en er is een belangrijk placebo-effect. Ze lijken niet effectiever dan blaastraining en geven een belangrijk risico op ongewenste effecten.
  - Mirabegron, een  $\beta$ -adrenerge receptoragonist, is niet méér werkzaam dan de anticholinergica. Zeldzame cardiovasculaire ongewenste effecten (hypertensie, CVA) zijn beschreven [zie *Folia december 2016* en *Folia januari 2019*].
  - Botulinetoxine (zie 10.8.). De effectiviteit van botulinetoxine bij het verminderen van het gemiddelde aantal episoden van aandrangsincontinentie is vergelijkbaar met die van anticholinergica, maar het gaat gepaard met een hogere incidentie van blaasfunctiestoornissen en urineweginfecties. Gezien deze afweging tussen risico en baten wordt het gebruik van botulinetoxine beperkt tot gevallen van therapieresistente blaasdisfunctie.
- *Inspanningsincontinentie (syn. stressincontinentie)*
  - Bekkenbodemoefeningen zijn in klinische studies doeltreffend gebleken in de behandeling van inspanningsincontinentie. Ze gaan gepaard met weinig ongewenste effecten en worden daarom als basis van de behandeling gezien. Medicatie heeft geen belangrijke rol vanwege de beperkte doeltreffendheid en de hoge kans op ongewenste effecten.
  - Duloxetine (een antidepressivum, zie 10.3.2.2.) gezien het beperkt effect en de frequente ongewenste effecten is de risico-batenverhouding van duloxetine negatief. De associatie van duloxetine met bekkenbodemoefeningen biedt geen klinisch relevante meerwaarde ten opzichte van bekkenbodemoefeningen alleen.
- *Blaasatonie*: bethanechol, een parasymphaticomimeticum heeft behandeling van blaasatonie als indicatie in de SKP maar de werkzaamheid ervan is beperkt en de behandeling gaat vaak gepaard met ongewenste effecten. Alfa-blokkers tonen in studies bij blaasatonie een toename van de hoeveelheid uitgeplaste urine en een vermindering van het blaasresidu, maar ze hebben geen invloed op de blaascontractiliteit en deze indicatie wordt niet in de SKP vermeld.
- *Overloopincontinentie*: de aanpak hangt af van de etiologie, en vergt dikwijls intermitterende zelfsondage of een chirurgische ingreep.



- Meer en meer wordt volgende indeling van blaasfunctiestoornissen gebruikt:
  - Symptomen te wijten aan stoornissen van de vulling van de blaas: inspanningsgebonden incontinentie, overactieve blaas, nycturie, bedwateren.
  - Symptomen te wijten aan problemen met de blaaslediging: obstructie (zie 7.2.), sfincterdisfunctie, blaasatonie.

### 7.1.1. Middelen bij overactieve blaas

#### Plaatsbepaling

- Zie 7.1.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Urge-incontinentie door overactieve blaas.

#### Contra-indicaties

- Darifenacine, desfesoterodine, fesoterodine, oxybutynine (ook transdermaal en intravesicaal), propiverine, solifenacine, tolterodine: deze van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.).
- Mirabegron: ongecontroleerde ernstige hypertensie.
- Darifenacine, desfesoterodine, fesoterodine, propiverine, solifenacine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Darifenacine, desfesoterodine, fesoterodine, oxybutynine (ook transdermaal en intravesicaal), propiverine, solifenacine, tolterodine: perifere en centrale anticholinerge effecten (zie Inl.6.2.3.), zeker bij ouderen (risico van cognitieve stoornissen, constipatie, urineretentie en duizeligheid). Met oraal oxybutynine bestaat er een groter risico van monddroogte dan met oxybutynine transdermaal of met de nieuwere anticholinergica.
- Oxybutynine transdermaal: ook huidreacties.
- Mirabegron: urineweginfecties, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, tachycardie, voorkamerfibrillatie; zelden: ernstige arteriële hypertensie, hypertensieve crisis, cerebrovasculaire en cardiale events.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Darifenacine, desfesoterodine, fesoterodine, mirabegron, oxybutynine, propiverine, solifenacine en tolterodine: omdat de doelgroep voor deze medicatie vooral 50-plussers betreft, zijn er zeer weinig gegevens over veilig gebruik tijdens de zwangerschap. Het is dus niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap.

#### Interacties

- Anticholinergica: verhoogd risico van anticholinerge effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (o.a. antipsychotica, antidepressiva), en verminderd effect van gastroprokinetica.
- Darifenacine is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Desfesoterodine, fesoterodine, oxybutynine en solifenacine zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Mirabegron is een inhibitor van CYP2D6 en een substraat van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Tolterodine is een substraat van CYP2D6 en van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

#### Bijzondere voorzorgen

- Ouderen zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van anticholinergica.
- Mirabegron: Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is afhankelijk van de graad van nier-of



leverinsufficiëntie een dosisaanpassing vereist (zie SKP); controle van de bloeddruk vóór de start van de behandeling, en regelmatige controle tijdens de behandeling worden aanbevolen [zie *Folia januari 2016* en *Folia januari 2019*].

### 7.1.2. Middelen bij inspanningsincontinentie

Duloxetine is een noradrenaline- en serotonine-heropnameremmer, die ook gebruikt wordt als antidepressivum (zie 10.3.2.2.).

#### Plaatsbepaling

- Zie 7.1.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Inspanningsincontinentie bij de vrouw (bij onvoldoende effect van niet-medicamenteuze maatregelen).

#### Contra-indicaties

- Niet-gecontroleerde hypertensie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.
- Ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Deze van de antidepressiva (zie 10.3.), vooral misselijkheid, gedaalde eetlust en vermageren; ook obstipatie, monddroogte, slaperigheid, suïcidaliteit, hoofdpijn, bloedingen; dervingsverschijnselen bij plots stoppen van de behandeling (bv. beven, vertigo, nausea, diarree).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van duloxetine tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Voor het derde trimester zijn de gegevens over duloxetine tegenstrijdig: er is misschien meer kans op vroeggeboorte en postpartum bloeding bij gebruik op einde van de zwangerschap [zie *Folia mei 2020*].
- Problemen bij het pasgeboren kind in geval van gebruik door de moeder van SSRI's en sommige andere antidepressiva kort voor de bevalling:
  - ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit.

#### Interacties

- Serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotoninerge werking (zie *Inl.6.2.4.*).
- Duloxetine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

### 7.1.3. Middelen bij blaasatonie

Bethanechol, een parasymphicomimeticum, is een quaternair ammoniumderivaat van acetylcholine.

#### Plaatsbepaling

- Zie 7.1.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Postoperatieve urineretentie.
- Blaasatonie bij neurologische aandoeningen.
- Aanvullende behandeling bij revalidatie van de blaasfunctie.



## Contra-indicaties

- Urogenitale of gastro-intestinale obstructie, astma.

## Ongewenste effecten

- Cholinerge stimulatie (nausea, braken, zweten, speekselvloed, onwillekeurige mictie of defecatie, bronchospasme, bradycardie, hypotensie).

## 7.2. Mictieklachten bij mannen

### Plaatsbepaling

- Gezien het wisselende patroon van mictieklachten bij mannen kan een afwachtende houding worden aangenomen. Bij veel patiënten volstaat het algemene advies te geven, zoals vochtinname beperken, stoppen met roken of behandelen van obstipatie, en uit te leggen dat het effect van de geneesmiddelen louter symptomatisch is.
- Gedragstherapie kan helpen om het aantal micties te verminderen.
- $\alpha$ -blokkers zijn bij matige tot ernstige symptomen van prostaathypertrofie het meest bestudeerd. Ze geven een beperkte winst op scores en urodynamische parameters; de winst treedt op binnen de maand. De verschillende  $\alpha$ 1-blokkers hebben waarschijnlijk eenzelfde doeltreffendheid; ze beïnvloeden het prostaatvolume niet.
- $5\alpha$ -reductase-inhibitoren hebben een beperkt en traag optredend effect op de symptomen. Het duurt 6 maanden vooraleer hun effect kan geëvalueerd worden. Ze kunnen bij patiënten met een sterk vergrote prostaat ( $\geq 30$  ml op echo) het risico van urinaire retentie verminderen. Na het stoppen van de behandeling neemt het prostaatvolume weer toe.
- $\alpha$ -blokker +  $5\alpha$ -reductase-inhibitor: een dergelijke associatie biedt enkel bij een sterk vergrote prostaat (prostaatvolume  $> 40$  mL) t.o.v. placebo een statistisch significante winst op de urinaire klachten. Ten opzichte van alleen een  $\alpha$ -blokker reduceert de associatie de kans op progressie van symptomen, acute retentie en nood aan heekunde. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van deze associatie op de kwaliteit van leven. Het risico van ongewenste effecten is groter met de associatie; de ongewenste effecten zijn deze van de beide bestanddelen, en een dergelijke vaste associatie laat geen dosisaanpassing toe.
- Solifenacine (een anticholinergicum, zie 7.1.1.) + tamsulosine: Studies onderzochten de mogelijke meerwaarde van deze associatie ten opzichte van een  $\alpha$ -blokker in monotherapie, maar de resultaten zijn tegenstrijdig. De ongewenste effecten zijn deze van de beide bestanddelen, en een dergelijke vaste associatie laat geen dosisaanpassing toe.
- Tadalafil: met laaggedoseerd tadalafil (5 mg p.d.), dat ook erectiestoornissen als indicatie heeft (zie 7.3.1.), werd een bescheiden effect gevonden op de symptomen van benigne prostaathypertrofie.
- *Serenoa repens*-extract: het gaat om verschillende extracten van de vruchten van *Serenoa repens* (syn. *Sabal serrulata* of zaagpalm). *Serenoa repens* gaf in enkele studies een resultaat vergelijkbaar met finasteride en  $\alpha$ -blokkers. In andere studies vond men geen superioriteit ten opzichte van placebo.
- Invasieve behandeling, waaronder chirurgie, is bij onvoldoende respons van een medicamenteuse aanpak of bij ernstige symptomen of complicaties vaak noodzakelijk.

### 7.2.1. Alfa-blokkers

Alfa-blokkers hebben een relaxerend effect op de gladde spiercellen ter hoogte van de prostatiche urethra en de blaashals, maar ook ter hoogte van de bloedvaten.

### Plaatsbepaling

- Zie 7.2.
- Alfuzosine, silodosine [zie *Folia januari 2017*] en tamsulosine zijn enkel geregistreerd voor gebruik bij



benigne prostaathypertrofie. Terazosine is ook geregistreerd voor gebruik bij hypertensie.

- Alfa-blokkers (vooral tamsulosine) worden soms *off-label* gebruikt bij niersteenkoliek om steenlozing te versnellen. Er zijn studies die succes rapporteren bij stenen groter dan 5 mm.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Benigne prostaathypertrofie.
- Terazosine: ook hypertensie.

### **Contra-indicaties**

- Antecedenten van orthostatische hypotensie of van syncope.
- Alfuzosine, tamsulosine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Orthostatische hypotensie en duizeligheid, vooral bij ouderen en bij associatie met andere antihypertensiva.
- Moeheid en sedatie, hoofdpijn.
- Ejaculatiestoornissen (retrograde ejaculatie, vooral met silodosine, of afwezige ejaculatie).
- *Floppy Iris Syndrome* tijdens operatieve behandeling van cataract.
- Tamsulosine: ook allergische reacties (jeuk, rash, zelden angioneurotisch oedeem).

### **Interacties**

- Meer uitgesproken orthostatische hypotensie bij associëren met andere antihypertensiva, nitraten, molsidomine en fosfodiësterase type 5-inhibitoren.
- Alfuzosine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Silodosine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Tamsulosine is een substraat van CYP2D6 en van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

### **Bijzondere voorzorgen**

- Waarschuwen voor mogelijke orthostatische hypotensie bij de start van de behandeling; de dosis langzaam verhogen.

## **7.2.2. 5-alfa-reductase-inhibitoren**

Finasteride en dutasteride verminderen het prostaatvolume door remming van de omzetting van testosteron tot dihydrotestosteron.

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 7.2.*
- Finasteride wordt in lage dosis ook soms *off-label* gebruikt bij *alopecia androgenetica*. Het effect is tijdelijk en beperkt, en er is weinig geweten over de veiligheid op lange termijn [*zie Folia juli 2017*]. Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Benigne prostaathypertrofie met prostaatvolume  $\geq 30$  ml.

### **Contra-indicaties**

- **Zwangerschap bij de partner.**
- Dutasteride: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Anti-androgene effecten: frequente en zelden onomkeerbare seksuele stoornissen (erectiestoornissen,



verminderde libido, ejaculatiestoornissen), gynaecomastie, pijn ter hoogte van de testes.

- Gewichtstoename; rash.
- Depressie, zelfmoordgedachten [zie *Folia juli 2017*].
- Daling van het prostaatspecifiek antigeen (PSA), waarmee rekening moet gehouden worden bij screening naar prostaatscarcinoom.
- Vermoeden van verhoogd risico van borstkanker bij mannen [zie *Folia november 2010*].
- Er is blijvend controverserend rond het verhoogd risico van hooggradige prostaattumoren in observationeel onderzoek. Een beschermend effect tegen prostaatkanker werd niet gevonden bij familiaal belaste patiënten.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Finasteride en dutasteride zijn teratogeen.** Men raadt daarom aan dat mannen die deze producten innemen, een condoom gebruiken in geval van seksuele betrekkingen met een zwangere vrouw of een vrouw die kan zwanger worden. Zwangere vrouwen mogen geen geneesmiddelen op basis van finasteride of dutasteride manipuleren.

## Interacties

- Dutasteride is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Het is aanbevolen prostaatkanker uit te sluiten vooraleer een behandeling te starten.

### 7.2.3. Combinatiepreparaten

#### Plaatsbepaling

- *Zie 7.2.*

#### Contra-indicaties

- **Combodart: Zwangerschap bij de partner.**
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Dutasteride is teratogeen. Men raadt daarom aan dat mannen die dit product innemen, een condoom gebruiken in geval van seksuele betrekkingen met een zwangere vrouw of een vrouw die kan zwanger worden. Zwangere vrouwen mogen geen geneesmiddelen op basis van dutasteride manipuleren.

### 7.2.4. Middelen op basis van planten

#### Plaatsbepaling

- *Zie 7.2.*

#### Bijzondere voorzorgen

- Wegens mogelijke gastro-intestinale ongewenste effecten is inname tijdens de maaltijd aanbevolen.

## 7.3. Erectiestoornissen

#### Plaatsbepaling

- Niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop, gewichtsverlies bij obesitas, beperking van het alcoholgebruik en lichaamsbeweging hebben een positief effect op erectiestoornissen.





- Het gebruik van bepaalde medicatie, zoals 5-alfa-reductase remmers (ook in lage doses), antidepressiva, antipsychotica en sommige antihypertensiva (bijvoorbeeld beta-blokkers en calciumantagonisten), kan in verband worden gebracht met ongewenste effecten zoals erectiestoornissen.
- In geval van erectiestoornissen van voornamelijk psychogene oorsprong wordt uitleg en advisering en zo nodig doorverwijzing naar een seksuoloog aangeraden; medicatie kan nuttig zijn als kortdurende ondersteuning.
- Fosfodiësterase type 5-inhibitoren zijn effectief bij de behandeling van erectiestoornissen van voornamelijk somatische oorsprong.
- Intracaverneuze injecties en lokale toediening van alprostadil moeten voorbehouden worden voor bepaalde urologische aandoeningen.
- Yohimbine wordt sinds lange tijd gebruikt bij erectiestoornissen ondanks het gebrek aan effect.

### 7.3.1. Fosfodiësterase type 5-inhibitoren

Avanafil, sildenafil, tadalafil en vardenafil leiden bij seksuele stimulatie tot erectie.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 7.3.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Erectiestoornissen van diverse oorsprong.
- Tadalafil 5 mg: ook benigne prostaathypertrofie (*zie 7.2.*).
- Sildenafil en tadalafil: ook arteriële pulmonale hypertensie (*zie 1.13.*).

#### Contra-indicaties

- Gebruik samen met nitraten, molsidomine,  $\alpha$ -blokkers of riociguat (risico van ernstige hypotensie).
- Hypotensie (< 90 mmHg systolisch), instabiele angor, recent cerebrovasculair accident of myocardinfarct.
- Ischemische optische neuropathie.
- Sikkelcelanemie.
- Avanafil: ook ernstige nierinsufficiëntie.
- Avanafil, sildenafil, vardenafil: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, warmte-opwellingen, dyspepsie, nausea.
- Hypotensie, duizeligheid; zelden cerebrovasculair accident, TIA en myocardinfarct.
- Tijdelijke visusstoornissen; gevallen van ischemische optische neuropathie zijn gerapporteerd.
- Priapisme (vooral bij anatomische afwijkingen van de penis of bij sikkelcelanemie).
- Vergering van slaapapneu.

#### Interacties

- Ernstige hypotensie bij associëren met antihypertensiva, nitraten, molsidomine,  $\alpha$ -blokkers of riociguat (*zie ook rubriek "Contra-indicaties"*); ook bij associëren van alcohol.
- Fosfodiësterase type 5-inhibitoren zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- De veiligheid van deze geneesmiddelen bij ernstig leverlijden of erfelijke degeneratieve stoornissen van de retina staat niet vast.
- In sommige bronnen wordt aangeraden de behandeling te onderbreken drie dagen vóór een chirurgische ingreep, om het risico van hypotensie tijdens anesthesie te beperken.



## Posologie

- Deze middelen dienen 30 minuten à 1 uur voor de seksuele betrekkingen te worden ingenomen. Het effect van avanafil, sildenafil en vardenafil houdt enkele uren aan; tadalafil werkt meer dan 24 uur door zijn langere halfwaardetijd.

### 7.3.2. Yohimbine

#### Plaatsbepaling

- Zie 7.3.

#### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Bloeddrukstijging.
- Neurologische ongewenste effecten en tachycardie bij hoge doses.

### 7.3.3. Alprostadil

Alprostadil (prostaglandine E) heeft vasodilaterende eigenschappen. De hieronder vermelde specialiteiten zijn bedoeld voor intracaverneuze of intra-urethrale toediening.

Een specialiteit op basis van alprostadil voor intraveneuze toediening (zie 1.14.) wordt gebruikt voor het openhouden van de *ductus arteriosus* bij neonati met bepaalde congenitale hartafwijkingen.

#### Plaatsbepaling

- Zie 7.3.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Erectiedisfunctie: intracaverneuze injectie of lokale toepassing ter hoogte van de top van de penis (*meatus*).

#### Contra-indicaties

- Risico van verlengde erectie (bv. bij sikkelcelanemie, multipel myeloom, leukemie), penismisvorming, hypotensie, hartinfarct, syncope, risico van trombose, urethritis, balanitis.

#### Ongewenste effecten

- Intracaverneuze toediening: lokale pijn en priapisme.
- Lokale toepassing: branderig gevoel, tintelingen en priapisme.

## 7.4. Diverse middelen bij urogenitale problemen

#### Plaatsbepaling

- *Arctostaphylos uva-ursi* (beredruif) wordt zonder veel wetenschappelijke argumenten voorgesteld voor de behandeling van niet-gecompliceerde cystitis bij de vrouw.
- Citraatzouten kunnen, door alkalinisatie van de urine, uraat- en cystinestenen oplossen of voorkomen. Ze zijn ook nuttig bij de preventie van de vorming van recidiverende calciumoxalaatstenen, zeker bij patiënten met hypocitraturie.
- Dapoxetine is een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) met premature ejaculatie als (enige) indicatie in de SKP. De risico-batenverhouding in deze indicatie is onduidelijk [zie *Folia januari 2022 en 10.3.*].



- Tolvaptan, een vasopressine-antagonist ter hoogte van de nieren, heeft als indicatie in de SKP het vertragen van de progressie van cysten en nierinsufficiëntie bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte bij volwassenen [zie *Folia november 2016*].
- *Vaccinium macrocarpon* (droog extract van veenbessensap) wordt voorgesteld voor de preventie van recidiverende cystitis bij vrouwen. Het bewijs van werkzaamheid ervan is tegenstrijdig.

### **Contra-indicaties**

- *Arctostaphylos uva-ursi*: nierinsufficiëntie.
- Dapoxetine: ernstig hartlijden; antecedenten van syncope, van bipolaire stoornissen of van ernstige depressie.
- Tolvaptan: hypovolemie, hypernatriëmie, leverinsufficiëntie (SKP).
- De associatie citroenzuur/citraat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- *Vaccinium macrocarpon*: nierlijden.

### **Ongewenste effecten**

- *Arctostaphylos uva-ursi*: gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit.
- Dapoxetine: deze van de SSRI's (zie *Inl.6.2.4. en 10.3.1.*); daarenboven orthostatische hypotensie, syncope.
- Tolvaptan: dorst, monddroogte, ernstige polyurie, pollakisurie, hypernatriëmie, hepatotoxiciteit.
- *Vaccinium macrocarpon*: gastro-intestinale last en rash.

### **Interacties**

- Dapoxetine is een SSRI: farmacodynamische interacties met MAO-inhibitoren en met andere middelen met serotoninerge werking kunnen niet uitgesloten worden (zie *10.3.1.*).
- Dapoxetine: risico van ernstige hypotensie, toename van sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Dapoxetine is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Tolvaptan is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- *Vaccinium macrocarpon*: risico van bloedingen bij associëren met een anticoagulans; risico van verminderde werkzaamheid van immunosuppressieve behandelingen en chemotherapieën.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Arctostaphylos uva-ursi*, citraatzouten, tolvaptan en *vaccinium macrocarpon*: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### **Bijzondere voorzorgen**

- Citraatzouten: let op bij patiënten op streng zoutarm dieet gezien het hoge gehalte aan natrium, en bij patiënten met nierinsufficiëntie gezien het hoge gehalte aan kalium.
- Tolvaptan: de leverfunctie controleren vóór starten van de behandeling en tijdens de behandeling.



## 8. Pijn en koorts

- 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding
- 8.2. Analgetica - antipyretica
- 8.3. Opioïden
- 8.4. Opioïdantagonisten

De NSAID's worden besproken in 9.1.

### 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding

#### Plaatsbepaling

- *Koorts*
  - Koorts op zich hoeft niet noodzakelijk behandeld te worden. Dit geldt ook bij kinderen.
  - Antipyretica hebben geen effect op het optreden of het verloop van koortsstuipen [*zie Folia september 2015 en Folia december 2018*].
  - Paracetamol (*zie 8.2.1.*) en ibuprofen (*zie 9.1.*) zijn even doeltreffend bij koorts, maar paracetamol heeft een beter veiligheidsprofiel. Paracetamol oraal (*zie 8.2.1.*) heeft een zeer gunstige risicobatenverhouding bij koorts.
  - Bij kinderen met koorts en risico op dehydratie (ten gevolge van braken of diarree, vaak voorkomende symptomen bij kinderen met koorts) worden anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen best vermeden vanwege het risico op acuut nierfalen (*zie Folia mei 2018*). Indien ibuprofen gebruikt wordt bij een kind moet speciale aandacht worden besteed aan een goede hydratatie.
  - Ibuprofen, en mogelijk ook andere NSAID's, kunnen de symptomen van een onderliggende infectie maskeren, bijvoorbeeld in de context van een "community acquired" bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella (*zie Folia juli 2020*).
  - Paracetamol en ibuprofen combineren of alternerend geven, heeft een iets sterker antipyretisch effect dan paracetamol alleen, maar het verschil lijkt niet klinisch relevant.
  - Acetylsalicylzuur (*zie 8.2.2.*) heeft slechts een heel beperkte plaats in de behandeling van koorts vanwege de ongewenste effecten. Het zou daarenboven het risico van optreden van het (zeer zeldzame) syndroom van Reye verhogen bij kinderen met virale infecties (influenza, varicella). Het gebruik van acetylsalicylzuur bij kinderen jonger dan 12 jaar wordt daarom afgeraden.
  - Metamizol heeft een antipyretische werking maar is geen eerste keuze bij koorts, onder andere wegens de ongewenste effecten.
- *Pijn*
  - Pijn wordt op verschillende manieren ingedeeld.
    - Op basis van het onderliggende mechanisme:
      - nociceptief (pijn die ontstaat door schade of risico op schade van niet-neurologisch weefsel en wordt veroorzaakt door een activatie van de nociceptoren). Indien ter hoogte van de huid, botten, spieren of tussenliggend weefsel, is dit *somatische pijn*; indien ter hoogte van de holle organen zoals de maag, de darmen, het hart en de urineleiders, spreekt men van *viscerale pijn*.
      - neuropathisch (door beschadiging of ziekte van het somatosensorisch zenuwstelsel).
      - nociplastisch (door veranderingen in nociceptieve processen zonder dat er - nog - bewijs is van actuele schade van weefsel of zonder bewijs van schade of ziekte van het zenuwstelsel).
    - Op basis van tijdsduur: acute pijn (minder dan 3 maanden) vs. chronische pijn (langer dan 3 maanden).



- Op basis van de aandoening (b.v. kankerpijn vs. niet-kankerpijn, inflammatoire vs. mechanische pijn).
- *Acute nociceptieve somatische pijn*
  - Bij acute pijn tracht men eerst de oorzaak te achterhalen en te behandelen, maar dit mag geen uitstel geven voor adequate pijnstilling; dit voor het comfort van de patiënt maar ook om de evolutie naar chronische pijn te voorkomen.
  - Paracetamol (zie 8.2.1.) wordt bij acute nociceptieve somatische pijn als eerste stap gegeven vanwege de gunstige risico-batenverhouding.
  - Acetylsalicylzuur: de juiste plaats van acetylsalicylzuur (zie 8.2.2.) bij acute pijn is onduidelijk: de risico-batenverhouding is vrij ongunstig en een eventuele meerwaarde ten opzichte van paracetamol is niet bewezen.
  - NSAID's: indien de eerste stap onvoldoende is, is de volgende stap kortdurend een NSAID (zie 9.1.); indien een laag gedoseerd NSAID onvoldoende lijkt kan men de dosis verhogen of combineren met paracetamol.
  - Metamizol is een reservemiddel in de behandeling van pijn (en koorts). Voor de meeste patiënten zijn veiligere analgetica beschikbaar. Het is vooral onderzocht bij postoperatieve pijn en wordt ook gebruikt bij krampen, niersteenkoliëk, kankerpijn, spanningshoofdpijn en migraine. Metamizol kan een plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's.
  - Opiïde analgetica (zie 8.3.) zijn slechts geïndiceerd als de pijn onvoldoende reageert op de niet-opiïde analgetica. Ze mogen slechts kortdurend worden gebruikt. Men voegt eerst een zwakwerkend opioïd toe, zoals codeïne of tramadol, ofwel vervangt men het niet-opioïd door het zwak opioïd. Slechts in laatste instantie gebruikt men een sterkwerkend opioïd.
  - In principe zijn vaste associaties te vermijden bij acute pijn: de meerwaarde is zelden bewezen en bij ongewenste effecten is vaak onduidelijk wat er aan de basis ligt.
  - Bij musculoskeletale en traumatische pijn (andere dan lage rugpijn - zie hieronder) hebben niet-medicamenteuze maatregelen of lokale NSAID's de voorkeur boven orale geneesmiddelen. Indien de pijn niet te hevig is en systemische behandeling nodig is, heeft paracetamol als pijnstiller een gunstige risico-batenverhouding. Bij de meeste vormen van musculoskeletale en traumatische acute pijn is het niet bewezen dat opioïden een sterkere pijnstilling geven dan orale NSAID's.
  - Voor *niet-gecompliceerde acute lage rugpijn* ligt de nadruk op niet-medicamenteuze behandeling: de patiënt geruststellen en aanmoedigen tot bewegen. Medicamenteuze behandeling wordt slechts aanbevolen als tweede stap. Voor acute lage rugpijn met of zonder radiculare pijn stellen de meeste richtlijnen orale NSAID's voor wanneer paracetamol onvoldoende effect heeft, waarbij rekening wordt gehouden met de ongewenste effecten en het profiel van de patiënt. De plaats van opioïden bij de behandeling van lage rugpijn is beperkt [zie *Folia februari 2018 en Folia februari 2019*].
  - Bij pijn door acute artritis zijn rust en NSAID's aangewezen.
  - In verband met *acute jicht*, zie 9.3..
  - Bij *acute spanningshoofdpijn* blijken paracetamol, acetylsalicylzuur en NSAID's werkzaam. Paracetamol heeft de beste risico-batenverhouding
  - In verband met *migraine*, zie 10.9..
- De aanpak van *acute nociceptieve viscerale pijn* is niet goed onderbouwd, met uitzondering van NSAID's bij nierkoliëken en opioïden bij ernstige abdominale pijn zoals darmkoliëken. Ook bij galblaaskoliëken worden op basis van enkele studies NSAID's aangeraden. Voor darmkoliëken worden soms, zonder veel evidentie, spasmolytica gegeven (zie 3.2.).
- *Acute neuropathische pijn* zoals ischias heeft vaak inflammatoire pijncomponenten die reageren op de behandeling die wordt ingezet bij acute nociceptieve somatische pijn.
- *Chronische nociceptieve pijn*
  - Bij chronische pijn zijn precieze diagnosestelling, grondige bio-psychosociale evaluatie, nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluatie noodzakelijk. Medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering en moet geïntegreerd worden in een multidisciplinaire



aanpak.

- Bij chronische pijn is gebruik van pijnstillers volgens een vast tijdschema te verkiezen: men wacht niet tot de pijn opnieuw optreedt. Ook hier gebruikt men zo mogelijk eerst paracetamol, tot 3 à 4 x 1 g per dag bij de gezonde volwassene, 2 à 3 g bij zeer magere volwassenen (<math>< 50\text{ kg}</math>), bij hoogbejaarde personen en bij alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie *Folia april 2011 en Folia april 2015*]. Daarna volgt men dezelfde stappen als bij acute nociceptieve somatische pijn.
- In principe zijn vaste associaties te vermijden wegens een grotere kans op ongewenste effecten en meer risico bij intoxicaties.
- Chronisch gebruik van analgetica geeft waarschijnlijk geen aanleiding tot nefropathie, maar voorzichtigheid blijft geboden, in het bijzonder bij hogere dosissen.
- Er is een erg beperkte plaats voor het gebruik van krachtige opioïden (zie 8.3.) voor *chronische pijn bij niet-oncologische patiënten* [zie *Folia september 2016*]. De wetenschappelijke evidentie over de meerwaarde bij langdurige behandelingen (meer dan 3 maanden) ontbreekt. Een grondig biopsychosociaal bilan, nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn hier noodzakelijk. Zeker bij patiënten met antecedenten van middelenafhankelijkheid, psychische comorbiditeit of alcoholisme zal men zeer terughoudend zijn op zich.
- In verband met *chronische artritis*, zie 9.2.. De aanpak berust op verschillende soorten geneesmiddelen: DMARD's, analgetica en NSAID's, en corticosteroiden. Corticosteroiden kunnen gebruikt worden om een snelle controle van acute opstoten te bekomen. Ze hebben een snel effect op de ontsteking en de zwelling van het gewricht, maar zijn geen behandeling voor de pijn op zich.
- In verband met *chronische pijn bij artrose*, zie 9.4..
- Bij de behandeling van *chronische lage rugpijn* hebben NSAID's en opioïden slechts een heel beperkte plaats, rekening houdend met hun ongewenste effecten en onvoldoende bewijs dat langdurig gebruik ervan de controle van chronische pijn en het functioneren op lange termijn verbetert [zie *Folia februari 2018*].
- *Chronische neuropathische pijn*
  - Bepaalde antidepressiva (amitriptyline en duloxetine, zie 10.3.) en bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine en pregabaline, zie 10.7.) worden gebruikt [zie *Transparantiefiche "Aanpak van neuropathische pijn"*]. Wanneer monotherapie onvoldoende effect heeft bij pijnlijke diabetische neuropathie, lijkt de combinatie van een antidepressivum met een anti-epilepticum een sterkere pijnstilling te geven (zie *Folia januari 2023*). Gabapentine en pregabaline worden soms off-label gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculaire pijn; in deze indicaties hebben ze een ongunstige risico-batenverhouding [zie *Folia februari 2018*].
  - Tramadol heeft geen gunstige risico-batenverhouding in de behandeling van chronische neuropathische pijn.
  - De plaats van cannabisderivaten bij chronische neuropathische pijn is slechts beperkt aangetoond [zie *Folia december 2019*]. Deze producten zijn geen eerste keuze.
- *Nociplastische pijn*:
  - De behandeling van dit type pijn vraagt een multidisciplinaire aanpak, met periodieke evaluaties, waarbij er sterke focus is op het functioneren van de patiënt. Deze aanpak omvat o.a. een biopsychosociale evaluatie en psychologische begeleiding.
  - De medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering. Opioïden hebben geen plaats bij de aanpak van nociplastische pijn.
- *Chronische hoofdpijn*
  - Hoofdpijn door medicatieovergebruik (of "medicatie-afhankelijke hoofdpijn"): langdurig en te frequent gebruik van antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) of analgetica (paracetamol, acetylsalicylzuur, of combinaties met bv coffeïne) bij patiënten met frequente migraine of spanningshoofdpijn, kan hoofdpijn veroorzaken te wijten aan deze geneesmiddelen. Dit type hoofdpijn ontwikkelt zich sneller met antimigrainemiddelen dan met analgetica [zie 10.9.1.,



*Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij migraine" en Folia februari 2006].*

- Voor acute opstoten worden paracetamol, acetylsalicylzuur en/of NSAID voorgesteld.
- Bij frequente spanningshoofdpijn kan profylactische behandeling worden overwogen. In sommige studies werden positieve resultaten gemeld met amitriptyline en mirtazapine, en in mindere mate met venlafaxine.
- Bij frequente migraine-aanvallen is het nut van medicamenteuze profylaxe voor verschillende geneesmiddelen bewezen (zie 10.9.2.).
- *Pijnbestrijding bij palliatieve zorg*
  - **Meer informatie over de verschillende aspecten van de palliatieve zorg is te vinden op [Pallialine.be](http://Pallialine.be)**
  - In het kader van de palliatieve zorg is adequate pijnstilling cruciaal, maar slechts één facet van de symptoomcontrole.
  - De pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie voorziet een aantal stappen voor de pijnstilling in de palliatieve zorg. De onderbouwing van deze pijnladder is heel beperkt.
    - Eerste stap: een niet-opioïde pijnstiller zoals paracetamol, een NSAID of - steeds minder - acetylsalicylzuur.
    - Tweede stap: toevoegen van of overschakelen naar een zwakwerkend opioïd zoals codeïne of tramadol.
    - Derde stap: toevoegen van of overschakelen naar een sterkwerkend opioïd oraal of transdermaal.
    - Vierde stap: parenterale toediening van een krachtig opioïd via subcutane pijnpomp, intraveneus, eventueel epiduraal of intrathecaal, met behoud van paracetamol of een NSAID.
  - Morfine: drinkbare morfine-oplossing of -siroop, om de 4 uur te nemen, bestaat als specialiteit (zie 8.3.1.), en kan ook worden voorgeschreven als magistrale bereiding (die afgeschermd van het licht zeker 1 maand bewaard kan worden), bv. als volgt:
    - R/ Siroop met vijf milligram\* morfinehydrochloride/5 ml TMF, DT x ml
    - (\* vijf milligram tot vijftientig milligram/5ml)
    - of
    - R/ Oplossing met twintig milligram morfinehydrochloride/ml TMF, DT x ml
  - Morfine als vast, oraal preparaat met normale afgifte kan om de 4 uur gegeven worden.
  - De dosis morfine wordt opgedreven in functie van de noden, trapsgewijs met 25% of meer.
  - Na het vinden van de dosis morfine die voldoende pijnstilling geeft, zal men meestal overschakelen naar een oraal morfinepreparaat met verlengde afgifte [zie Tabel 8a.].
  - Wanneer orale inname moeilijk is, kan morfine parenteraal worden gegeven, bv. in subcutaan infuus via pijnpomp, waarbij meestal gestart wordt met de helft van de orale dosis. Ook pleisters op basis van buprenorfine of van fentanyl kunnen gebruikt worden. Ze hebben echter bij palliatieve zorg slechts een beperkte plaats wanneer snelle aanpassing van de dosis noodzakelijk is (zie 8.3.).
  - In verband met *rescue* medicatie bij doorbraakpijnen en in verband met opioïdrotatie, zie 8.3..
  - Bij chronisch gebruik van opioïden dient rekening gehouden te worden met de ongewenste effecten (zie 8.3.), en associëren van een laxativum is de regel; dikwijls is ook een anti-emeticum aangewezen.
  - Bij neuropathische pijn wordt dikwijls gebruik gemaakt van bepaalde anti-epileptica of antidepressiva (zie hoger); bij neuropathische pijn door tumorale compressie en oedeem gebruikt men corticosteroïden. Bij moeilijk behandelbare neuropathische pijn wordt soms esketamine gebruikt (indicatie niet in de SKP, zie 18.1.1.) al dan niet gecombineerd met morfine in een spuitpomp; dit gebruik is controversieel en men moet rekening houden met de ongewenste effecten (o.a. hallucinaties).
  - Botpijnen door metastasen reageren vaak slecht op opioïden. NSAID's en corticosteroïden worden soms gebruikt bij dit type pijn voor hun pijnstillend effect.
  - Bij dyspneu tonen oraal of parenteraal toegediende opioïden een gunstig effect (evidentie van lage kwaliteit).
- Bij patiënten met chronische pijn kunnen bepaalde pijnstillers terugbetaald worden via hoofdstuk IV (a priori controle, categorie b, levenslang geldig).





- In magistrale bereiding worden acetylsalicylzuur, paracetamol, codeïne, codeïnefosfaat en coffeïne, onderling geassocieerd of afzonderlijk voorgeschreven, vergoed voor behandeling van chronische pijn, mits toelating van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling.

## 8.2. Niet-opioïde analgetica - Antipyretica

In dit hoofdstuk worden besproken:

- paracetamol
- acetylsalicylzuur
- metamizol
- nefopam
- combinatiepreparaten.

De NSAID's worden besproken in 9.1.

### 8.2.1. Paracetamol

Paracetamol heeft analgetische en antipyretische eigenschappen, maar geen anti-inflammatoir effect.

#### Nota

Voor de verpakkingen die meer dan 10,05 g paracetamol bevatten, moet er een medisch voorschrift zijn, of een schriftelijke aanvraag van de patiënt (zie *Inl.2.2.*).

#### Plaatsbepaling

- *Zie 8.1.*
- Omwille van zijn goede tolerantie en gunstig veiligheidsprofiel heeft paracetamol een gunstige risicobatenverhouding bij de symptomatische aanpak van pijn en koorts, zeker bij kinderen, zwangeren en ouderen.
- Gebruik van paracetamol laat, bv. bij artrosepijnen (*zie 9.4.*), dikwijls toe het chronisch gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen te vermijden. Afhankelijk van het profiel van de patiënt worden doses van 2 à 4 g paracetamol per dag in vast schema aangeraden. Een aantal studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [*zie Folia november 2016 en Folia februari 2018*]. Een systematische verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's of opioïden lijkt echter zeer risicovol, zeker als het gaat om oudere patiënten.
- Het associëren van codeïne of tramadol met paracetamol (*zie 8.3.2.*) zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. De associatie dient te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.
- Koorts.

#### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP, maar paracetamol wordt op de website "*genesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "veilig" bij levercirrose beoordeeld).

#### Ongewenste effecten

- Zelden irritatie van de gastro-intestinale tractus, wat een voordeel is ten opzichte van de NSAID's.
- Bij overdosering: hepatotoxiciteit met icterus en soms fatale necrose, dikwijls pas 24 à 48 uur na massale ingestie. **Omwille van het initieel vaak asymptomatische verloop van een intoxicatie met paracetamol vergt elk vermoeden van overdosering een dringende ziekenhuisopname.** Bij volwassenen zijn problemen te verwachten vanaf een inname van 10 g. Bij bestaan van risicofactoren kan reeds toxiciteit worden





gezien vanaf lagere hoeveelheden, zelfs bij chronisch gebruik van de gebruikelijke maximale dagdosis (4 g) (zie rubriek “Bijzondere voorzorgen”). Bij kinderen kan hepatotoxiciteit optreden vanaf 150 mg/kg. Indien uit meting van de plasmaconcentratie van paracetamol blijkt dat het gevaar op hepatotoxiciteit reëel is, wordt ter preventie zo vlug mogelijk intraveneus acetylcysteïne gegeven (zie *Inl.7.1. en 20.1.1.7*).

- Er zijn geen argumenten voor een causaal verband tussen het gebruik van paracetamol op jonge leeftijd en het risico van astma en wheezing, in tegenstelling tot wat gesuggereerd werd in observationeel onderzoek.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zeldzaam, zie *Inl.6.2.11*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Paracetamol lijkt veilig tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Bijzondere voorzorgen

- De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij volgende *risicopatiënten*: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en patiënten met alcoholafhankelijkheid, chronisch ondervoede patiënten en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie [zie *Folia april 2011*].
- In geval van leverlijden (leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik) moet de maximale dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g per dag (tot 2 g bij patiënten < 50 kg). Bij personen met acute leverinsufficiëntie is paracetamol te mijden.
- In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd en moet een langer doseringsinterval van 6 à 8 u worden gerespecteerd [zie *Folia februari 2018*].
- Het is belangrijk om patiënten met pijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol, ook in *over the counter* (OTC) en zowel in mono- als combinatiepreparaten.
- Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie [zie *Folia februari 2018*].
- De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening is te verkiezen, ook bij zuigelingen.
- Orodispergeerbare tabletten bieden geen voordelen in termen van snelheid van werking of doeltreffendheid.
- De preparaten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte zijn in 2018 uit de markt genomen omwille van de risico's bij overdosering [zie *Folia februari 2018*].
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.
- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11*).

## 8.2.2. Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur heeft analgetische en antipyretische eigenschappen, en in hoge doses een anti-inflammatoir effect.

### Plaatsbepaling

- Zie 8.1.
- Acetylsalicylzuur heeft slechts een zeer beperkte plaats bij koorts en pijn (zie 8.1); bij acute migraine zijn er enkele studies met gunstig effect (zie 10.9.1).
- Laagedoseerd acetylsalicylzuur wordt als antiaggregans in de cardiovasculaire preventie als eerste keuze beschouwd. Preparaten met uitsluitend cardiovasculaire preventie als indicatie worden vermeld in 2.1.1.1.
- Voor een anti-inflammatoir effect zijn hoge doses acetylsalicylzuur noodzakelijk; dit is zelden geïndiceerd en de niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (zie 9.1.) hebben een gunstiger risico-batenverhouding.
- Acetylsalicylzuur wordt in lage dosis ook gebruikt bij een hoog risico op pre-eclampsie (indicatie niet



vermeld in de SKP) (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.
- Koorts.
- Ontsteking (hoge doses).
- Cardiovasculaire preventie (lage doses); acute fase van myocardinfarct en cerebrovasculair accident en instabiele angor (zie 2.1.1.1.).

## Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- (Voorgeschiedenis) van gastro-duodenaal ulcus.
- Kinderen onder 12 jaar met virale infectie (vooral influenza en varicella).
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (hoge dosis) (SKP).

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico van bloedingen door een systemisch effect, ongeacht de toedieningsvorm of de dosis. Oudere studies suggereren dat het lokaal etsend effect op de maag kan worden gecorrigeerd door een opgeloste of maagsapresistente vorm te gebruiken. Maagbescherming met een PPI wordt voorgesteld bij risicopatiënten (zie 3.1.).
- Bij gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur in eender welke vorm (ook bij parenterale toediening) is er eveneens risico van gastro-intestinale letsels ten gevolge van de prostaglandineremming, zoals dit met de NSAID's wordt gezien.
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij het syndroom van Widal (gekenmerkt door triade astma, neuspoliepen en overgevoeligheid voor NSAID's); er is kruisovergevoeligheid met NSAID's.
- Langdurige remming van de plaatjesaggregatie, met daardoor een plaats in de cardiovasculaire preventie (zie 2.1.1.1.), maar ook met bloedingsproblemen, zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of centrale bloedingen, en dit soms reeds na een éénmalige dosis.
- Bij hoge doses: oorsuizen.
- Bij acute overdosering (meestal met doses hoger dan 10 g bij volwassenen): convulsies, respiratoire depressie met metabole acidose, koorts, verwardheid en coma.
- Mogelijk risico van syndroom van Reye [zie *Folia maart 2003* en *Folia september 2003*].
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zeldzaam, zie *Inl.6.2.11.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Inname van acetylsalicylzuur **in antiaggregerende dosis** (tot 300 mg/dag) is mogelijk tijdens de zwangerschap.
  - Inname van acetylsalicylzuur **in anti-inflammatoire dosis** ( $\geq$  500 mg/d) is tijdelijk mogelijk vóór 24 weken zwangerschap, maar is strikt gecontra-indiceerd na 24 weken zwangerschap.
  - Risico's:
    - **Eerste en tweede trimester: vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij chronisch gebruik van hoge doses.**
    - **Derde trimester: verlengde zwangerschap en arbeid, vervroegde sluiting van de *ductus arteriosus* en verminderde nierfunctie voor de foetus, bij gebruik van hoge doses.**
    - **Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**
    - Gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester is bij bepaalde vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie nuttig; er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen



[zie Folia april 2016].

- Borstvoeding: inname van acetylsalicylzuur in analgetische of anti-inflammatoire dosis is gecontra-indiceerd wegens het risico van intoxicatie bij de pasgeborene. Occasioneel of chronisch gebruik van acetylsalicylzuur als antiaggregans is mogelijk.

## Interacties

- Verhoogd risico van bloeding (vooral gastro-intestinaal) bij associëren met antitrombotische of anticoagulerende middelen, NSAID's, SSRI's, serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of vortioxetine en bij chronisch of overmatig alcoholgebruik.
- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's.
- Acetylsalicylzuur + NSAID's (indometacine, ibuprofen, naproxen): vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Bij ibuprofen zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen behouden blijven door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.
- Acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt aan hoge doses in de oncologie. Bij patiënten met een normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag.
- Ernstige acidose en centrale toxiciteit bij associëren van hoge doses salicylaten en acetazolamide.
- Een risico van syndroom van Reye werd beschreven bij associëren met varicellavaccin.

## Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11*).

## 8.2.3. Metamizol

Metamizol is een pyrazolon derivaat met antipyretische, en matige analgetische en spasmolytische eigenschappen. Het kan een gering anti-inflammatoir effect hebben.

### Plaatsbepaling

- Metamizol is een reservemiddel in de behandeling van pijn en koorts, onder andere wegens de ongewenste effecten. Voor de meeste patiënten zijn veiligere analgetica beschikbaar.
- Het is vooral onderzocht bij postoperatieve pijn en wordt ook gebruikt bij krampen, niersteenkoliëk, kankerpijn, spanningshoofdpijn en migraine. Metamizol kan een plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute of chronische ernstige pijn wanneer andere behandelingen niet geïndiceerd zijn.
- Hoge koorts die niet reageert op andere behandelingen.

### Contra-indicaties

- Hypotensie, onstabiele hemodynamische toestand.
- Hematologische afwijkingen.

### Ongewenste effecten

- Ernstige hematologische toxiciteit (zelden agranulocytose).
- Allergische reacties: astma, anafylactoïde reacties tot anafylactische shock.
- Ernstige huidreacties tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson.
- Intraveneuze toediening: hypotensie en veneuze irritatie.
- Maagbloedingen (zelden).



## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: metamizol mag niet gebruikt worden in het 3 zwangerschapstrimester (verminderde nierfunctie en vernauwing van de ductus arteriosus bij het kind).
- Borstvoeding: af te raden.

## Bijzondere voorzorgen

- Niet gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of atopie.
- Bij verminderde nier- en leverfunctie en bij ouderen: hoge doses vermijden en bij langdurig gebruik de dosering verlagen gezien de eliminatie vertraagd is.

## Posologie

- Vanaf 15 jaar of ouder (> 53 kg): 500 à 1000 mg elke 6 à 8 uur (max. 4000 mg per dag)

## 8.2.4. Combinatiepreparaten

De vaste associaties van paracetamol met codeïne en met tramadol worden vermeld bij de opioïden in 8.3.2..

### Plaatsbepaling

- In principe zijn preparaten met één enkel actief bestanddeel te verkiezen.
- Associëren van hoge doses coffeïne (meer dan 100 mg) met paracetamol of een NSAID zou mogelijk een beperkt additief analgetisch effect geven. De combinatiepreparaat op basis van acetylsalicylzuur en coffeïne is niet meer beschikbaar sinds april 2023.
- Toevoegen van ascorbinezuur (vitamine C) heeft geen bewezen meerwaarde.
- Het associëren van codeïne of coffeïne met acetylsalicylzuur of paracetamol, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken (*zie 8.3.2.*). De preparaten die codeïne bevatten, zijn steeds onderworpen aan een voorschrift.
- De vaste associatie paracetamol + ibuprofen kan het risico van overdosering door paracetamol (*zie 8.2.1.*) verhogen. Deze combinatie mag door de aanwezigheid van een NSAID niet langer dan een paar dagen worden gebruikt en is dus niet geïndiceerd voor de behandeling van chronische pijn.

### Contra-indicaties

- Voor acetylsalicylzuur, *zie 8.2.2.*
- Voor ibuprofen, *zie 9.1.1.*
- Voor de meeste combinatiepreparaten worden nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld in de SKP.

### Ongewenste effecten

- *Zie 8.2.1., 8.2.2. en 9.1.1.*
- Of chronisch gebruik van de analgetische combinatiepreparaten aanleiding kan geven tot analgetica-nefropathie blijft controversieel.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 8.2.1., 8.2.2. en 9.1.1.*

## Interacties

- *Zie 8.2.1., 8.2.2. en 9.1.1.*
- Coffeïne is een substraat en inhibitor van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 8.2.1., 8.2.2. en 9.1.1.*



- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 8.3. Opioiden

Opiaten zijn (natuurlijke of semi-synthetische) moleculen structureel verwant aan opium (bv. morfine). Opioiden (vroeger “narcotische analgetica”) groeperen alle moleculen die binden op de opioïdreceptoren in de hersenen.

**Tabel 8a. Benaderende equivalentielijst voor perorale (or.), subcutane (s.c.), intramusculaire (i.m.), intraveneuze (i.v.) en sublinguale (subling.) opioïden (bron British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* en SKP's (online versie, laatst geraadpleegd op 01/12/2020))**

VAN	NAAR	CONVERSIE
Codeïne or.	Tramadol or.	Zelfde dosis
Codeïne or.	Morfine or.	Deel codeïne or. dosis door 10
Codeïne or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel codeïne or. dosis door 30
Dihydrocodeïne or.	Morfine or.	Deel dihydrocodeïnedosis or. door 10
Hydromorfon or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel hydromorfon or. dosis door 3
Morfine or.	Oxycodon or.	Deel morfine or. dosis door 1,5
Morfine or.	Oxycodon s.c./i.v.	Deel morfine or. dosis door 3
Morfine or.	Hydromorfon or.	Deel morfine or. dosis door 5
Morfine or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel morfine or. dosis door 15
Morfine or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel morfine or. dosis door 3
Morfine or.	Buprenorfine subling.	Deel morfine or. dosis door 30
Oxycodon or.	Hydromorfon or.	Deel oxycodon or. dosis door 3,3
Oxycodon or.	Oxycodon s.c./i.v.	Deel oxycodon or. dosis door 2
Tramadol or.	Morfine or.	Deel tramadol or. dosis door 10
Tramadol or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel tramadol or. dosis door 30

**Tabel 8b. Benaderende equivalentielijst voor transdermale (transderm.) opioïden (bron British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* en SKP's (online versie, laatst geraadpleegd op 01/12/2020))**



<b>Buprenorfine-equivalentietabel</b> ~ = komt overeen met		
<b>35 µg/u patch</b>	~	<b>84 mg/24 u morfine or.</b>
<b>52,5 µg/u patch</b>	~	<b>126 mg/24 u morfine or.</b>
<b>70 µg/u patch</b>	~	<b>168 mg/24 u morfine or.</b>
<b>Fentanyl-equivalentietabel</b> ~ = komt overeen met		
<b>12,5 µg/u patch</b>	~	<b>30 mg/24 u morfine or.</b>
<b>25 µg/u patch</b>	~	<b>60 mg/24 u morfine or.</b>
<b>50 µg/u patch</b>	~	<b>120 mg/24 u morfine or.</b>
<b>75 µg/u patch</b>	~	<b>180 mg/24 u morfine or.</b>
<b>100 µg/u patch</b>	~	<b>240 mg/24 u morfine or.</b>

Voor magistrale bereidingen op basis van methadon: zie 10.5.3..

## Plaatsbepaling

- Zie 8.1. voor de plaats van opioïden bij chronische pijn en bij de pijnbestrijding in de palliatieve zorg.
- Er is de laatste jaren een enorme toename van gebruik van opioïden buiten de context van palliatieve zorg. In sommige landen spreekt men van een echte 'opioïd-crisis' wegens sterk toegenomen sterfte hierdoor.
- Bij het opstarten van opioïden moeten de individuele doelstellingen en risicofactoren voor ongewenste effecten ingeschat worden, bv. het risico op afhankelijkheid. Duidelijke informatie over voor- en nadelen, de duur van gebruik, de nood aan regelmatige opvolging en de afbouw (indien van toepassing) dienen op voorhand te worden besproken [i.v.m. afbouw, zie *Folia juni 2021*]. Het gebruik van opioïden dient steeds samen te gaan met een multidisciplinaire aanpak van de onderliggende pathologie.
- De opioïden kunnen geklasseerd worden volgens hun pijnstillend vermogen.
  - *Zwakwerkende opioïden*: codeïne, dihydrocodeïne, tramadol.
  - *Matig werkende opioïden*: pethidine, tilidine.
  - *Sterkwerkende opioïden*: buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, piritramide, sufentanil, tapentadol.
- Opioïden zijn agonisten ter hoogte van de opioïdreceptoren (vooral  $\mu$ ,  $\kappa$  en  $\delta$ ), en worden ook als volgt geklasseerd.
  - *Zuivere agonisten*: codeïne, dihydrocodeïne, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, pethidine, piritramide, sufentanil, tapentadol, tilidine, tramadol.
  - *Partiële agonisten*: buprenorfine.
  - *Gemengde agonisten/antagonisten*: het vroegere pentazocine.
- Gelijktijdig gebruik van meerdere opioïden is meestal zinloos. Het kan zelfs leiden tot verminderde pijnstilling als zuivere agonisten gelijktijdig gebruikt worden met partiële agonisten of gemengde agonisten/antagonisten (zie rubriek "Interacties"). Wel kan morfine (als siroop, in subcutane injectie of als preparaat met normale afgifte) als *rescue* medicatie bij doorbraakpijnen gebruikt worden bij kankerpatiënten die reeds behandeld zijn met morfine met verlengde afgifte of met of buprenorfinepleisters.
- Bij onvoldoende pijnstilling of bij ernstige ongewenste effecten kan van opioïd worden veranderd ("opioïdrotatie"). Conversietabellen tussen verschillende middelen geven echter slechts benaderende informatie en individuele aanpassing moet gebeuren. Bij rotatie omwille van ongewenste effecten geeft men 50 tot 75% van de equivalente 24-uursdosis van het nieuw te gebruiken opioïd; bij rotatie omwille



van onvoldoende pijnstilling geeft men de equivalente dosis van het nieuw te gebruiken opioïd. Opioïdrotatie moet steeds gebeuren door een ervaren clinicus; bij twijfel dient het advies van een expert gevraagd te worden. In *Tabel 8a. en Tabel 8b. in 8.3.* wordt een benaderende equivalentielijst van opioïden vermeld.

- Er bestaat geen overtuigend bewijs van de werkzaamheid van opioïden bij neuropathische pijn [*zie Folia juni 2017*].
- Bij chronische niet-kankerpijn is de plaats van opioïden zeer beperkt: opioïden zijn waarschijnlijk op lange termijn niet doeltreffender dan niet-opioïden, en geven aanleiding tot meer ongewenste effecten [*zie Folia september 2016 en Folia februari 2018*]. Zeker hier dient men vooraf een grondig biopsychosociaal bilan te maken en zijn nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties noodzakelijk. Wanneer de chronische niet-kankerpijn niet onder controle is met een opioïd, moet nagegaan worden of het opioïd moet worden voortgezet en moet afbouwen van het opioïd overwogen worden. Indien er toch met een opioïd behandeld wordt, geven de richtlijnen het advies om de duur van de behandeling ervan te beperken tot 3 maanden, de dosis te beperken tot < 50 mg morfine-equivalent per dag, en een dosisverhoging tot  $\geq 90$  mg te vermijden. Om onttrekkingsverschijnselen te vermijden worden opioïden best geleidelijk aan afgebouwd via afbouwschema's (zie ook e-learnings in ons Auditorium: "*Opioïdgebruik en chronische pijn*" en "*Afbouwen van opioïden*", en *Folia juni 2021*).
- Codeïne wordt gebruikt bij matig ernstige pijn, in combinatie met paracetamol of met ibuprofen (*zie 8.3.2.*), en als antitussivum (*zie 4.2.1.*). Ook voor codeïne zijn er de ongewenste effecten en is er het risico van afhankelijkheid van opioïden. Codeïne is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot morfine. Het associëren van codeïne met paracetamol of met ibuprofen (*zie 8.3.2.*), zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.
- Tramadol: het pijnstillend effect van tramadol berust zowel op een morfineachtig effect als op noradrenerge en serotoninerge effecten. In de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (*zie 8.1.*) wordt tramadol beschouwd als alternatief voor codeïne. Tramadol is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot zijn actieve metaboliet. Tramadol wordt in toenemende mate voorgeschreven bij chronische pijn hoewel de werkzaamheid hierbij zeer weinig onderbouwd is en het, zoals andere opioïden, aanleiding geeft tot belangrijke ongewenste effecten en afhankelijkheid [*zie Folia februari 2018*].
- De plaats van de matig werkende opioïden is weinig onderbouwd. In sommige bronnen worden eerder lage doses sterkwerkende opioïden vooropgesteld. Laaggedoseerde sterkwerkende opioïden zijn beter bestudeerd.
- Fentanyl en buprenorfine zijn beschikbaar als pleisters voor transdermale toediening bij chronische pijn. Deze pleisters zijn enkel bruikbaar bij stabiele pijn, gezien bij aanbrengen of verwijderen van de pleister of bij aanpassen van de dosis, de plasmaconcentraties en het effect slechts traag wijzigen; de nieuwe *steady-state* wordt pas na meer dan 36 uur bereikt. Verhogen van de dosis vóór de *steady-state*, dient dan ook vermeden te worden.
- Sufentanil sublinguaal wordt voorgesteld voor de behandeling van matige tot ernstige pijn. Sufentanil is een krachtig opioïd. Het wordt enkel gebruikt in het ziekenhuis, gedurende zeer korte termijn.
- Tapentadol: het pijnstillend effect van tapentadol berust zowel op een morfineachtig effect als op noradrenerge effecten. De ervaring met tapentadol is beperkt, en de equivalente dosis ten opzichte van morfine of andere opioïden is niet goed bekend.
- Methadon en buprenorfine kunnen ook aangewezen zijn als substitutiebehandeling bij patiënten met opioïdafhankelijkheid (*zie 10.5.3.*).
- De opioïden die specifiek gebruikt worden in het kader van anesthesie, worden vermeld in *18.1.2.*
- De tinctuur van *Papaver somniferum* (Opium, onvermengd; opiumtinctuur) heeft als indicatie in de SKP - zonder specifieke studies - de behandeling van ernstige diarree bij volwassenen wanneer andere behandelingen falen (*zie 3.6.6.*).





## Indicaties (synthese van de SKP)

- Matig tot ernstige pijn wanneer niet-opioïde analgetica onvoldoende zijn.
- Methadon en buprenorfine: ook gebruikt als substitutiebehandeling bij opioïdafankelijkheid (zie 10.5.3).

## Contra-indicaties

- Acute respiratoire depressie, acute astma-aanval, ernstig COPD; coma; verhoogde intracranieële druk; patiënten met risico van paralytische ileus.
- Buprenorfine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Codeïne: ook *ultrarapid metabolizers* voor CYP2D6 zie *Inl.6.3.*; vrouwen die borstvoeding geven; kinderen en adolescenten tot 18 jaar wanneer gebruikt bij pijn na tonsillectomie; na adenoïdectomie omwille van slaapapneu. Codeïne wordt op de website "*genesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Hydromorfon: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Methadon: ook risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).
- Morfine: ook acuut leverlijden (SKP).
- Pethidine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Tapentadol: wordt op de website "*genesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Tramadol: ook niet-gecontroleerde epilepsie; leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Obstipatie; er treedt hiervoor geen tolerantie op.
- Sedatie die vooral de eerste dagen aanwezig is (met mogelijk impact op veiligheid in verkeer of werk). Bij sedatie die lang aanhoudt of opnieuw optreedt, alsook bij respiratoire depressie, moet gedacht worden aan overdosering, vertraagde afbraak of potentialisatie door interactie met andere geneesmiddelen of alcohol.
- Euforie.
- Nausea en braken, vooral in de eerste weken van de behandeling of bij te snel verhogen van de dosis.
- Orthostatische hypotensie.
- Respiratoire depressie, vooral met de krachtige opioïden.
- Zweten.
- Pylorusspasme, contractie van de galwegen en van de sfincter van Oddi.
- Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie: goed aangetoond bij gebruik van opioïden bij acute postoperatieve pijn, meer controversieel maar ook mogelijk bij gebruik bij chronische pijn.
- Tolerantie voor de therapeutische en de ongewenste effecten, naargelang dosis en duur van toediening; het obstiperend effect blijft wel bestaan. Dosisverhoging is vereist om te compenseren voor de tolerantie.
- Psychische afhankelijkheid, tot toxicomanie.
- Lichamelijke afhankelijkheid bij langdurig gebruik, met ontwenningverschijnselen bij plots onderbreken van de behandeling. Dit risico bestaat voor alle opioïden, ook voor zwakwerkende opioïden. Bij stoppen van de behandeling moet de dosis steeds progressief worden verminderd [zie *Folia juni 2021*].
- **Methadon: ook QT-verlenging** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*).
- Tapentadol: ook duizeligheid, hoofdpijn, beven, agressief gedrag; convulsies werden ook gezien, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen (zie *Inl.6.2.8.*).
- Tramadol: ook anafylactische reacties, monddroogte, vertigo, beven, hypoglykemie; ook convulsies, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen (zie *Inl.6.2.8.*).
- Sufentanil: bradycardie.





## Zwangerschap en borstvoeding

- **Opioiden zijn af te raden tijdens de zwangerschap.**
- **Bij de pasgeborene: respiratoire depressie bij gebruik tijdens de bevalling en ontwenningsverschijnselen indien chronisch gebruik door de moeder.**
- In verband met zwangere vrouwen met opioïdafhankelijkheid, zie *Folia december 2006*.
- Borstvoeding: gebruik van opioïden mag, maar moet voorzichtig gebeuren.

## Interacties

- Verminderd pijnstillend effect van zuivere agonisten (bv. morfine, methadon) bij het toevoegen van een partiële agonist zoals buprenorfine of een opioïdantagonist.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect (o.a. benzodiazepines) of met alcohol [zie *Folia januari 2019*].
- Fentanyl, hydromorfon, oxycodon, pethidine, tapentadol en tramadol: serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotonerge werking (vooral MAO-inhibitoren of SSRI's) (zie *Inl.6.2.4*).
- Methadon: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2*).
- Tramadol en tapentadol: verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (zie *Inl.6.2.8*).
- Sufentanil: verhoogd risico van bradycardie en hypotensie bij gelijktijdig gebruik van een bèta-blokker of calciumantagonist.
- Codeïne (prodrug) en tramadol (prodrug) zijn substraten van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*) met o.a. verminderde omzetting naar de actieve metaboliet door CYP2D6-inhibitoren, en daardoor mogelijk verminderd analgetisch effect. Tramadol (prodrug) is ook een substraat van CYP2B6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Buprenorfine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Fentanyl is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. et Tabel Id. in Inl.6.3*).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Morfine is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3*).
- Oxycodon is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Sufentanil is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).

## Bijzondere voorzorgen

- Het risico van misbruik en verslaving met opioïden is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van afhankelijkheid of alcoholisme.
- Bij chronisch gebruik zijn langwerkende preparaten te verkiezen en is systematisch gebruik van kortwerkende preparaten te vermijden, tenzij bij doorbraakpijnen.
- Gebruik van krachtige opioïden voor chronische pijn bij niet-oncologische patiënten is controversieel [zie *Folia september 2016*]. Zeker hier dient men vooraf een grondig bio-psychosociaal bilan te maken. Nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn noodzakelijk.
- Zowel miosis als mydriase zijn alarmsignalen bij intoxicatie. Miosis wijst op een overdosis in een acute situatie, maar kan bij chronische gebruikers afwezig zijn bij intoxicatie. Bij acute overdosis met ernstige respiratoire depressie met zuurstoftekort kan mydriase ontstaan.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie omwille van een meer uitgesproken effect.
- Codeïne is een prodrug waaruit via CYP2D6 morfine wordt gevormd. Een overdreven effect werd gezien bij *ultrarapid metabolizers* van codeïne [zie *Folia december 2006*]. Bij trage metaboliseerders (5 à 10% van de Europese bevolking) daarentegen geeft codeïne mogelijk onvoldoende pijnstillend effect.
- Bij chronisch gebruik van een opioïd dient reeds preventief de obstipatie bestreden te worden door gebruik van een laxativum [zie *Folia januari 2003*]. Ook methylnaltrexon (zie 8.4) kan gebruikt worden. In



de vaste associatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) heeft naloxon als doel de obstipatie door oxycodon tegen te gaan: er is echter geen bewijs van superioriteit ten opzichte van een klassieke laxatieve behandeling.

- Transdermale pleisters: het is zeer belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de SKP goed te volgen. Bij verkeerd gebruik werden ernstige ongewenste effecten beschreven, zelfs met gebruikte opioïdpleisters, bv. bij kinderen [zie *Folia september 2012*]. De transdermale absorptie vergroot door koorts, overvloedig zweten en blootstelling aan warmtebronnen (b.v. douche, warmwaterkruik). Voor de fentanylpleisters is het mogelijk dat bij magere patiënten de pleister reeds na 48 uur (i.p.v. na 72 uur) moet vervangen worden. Bij cachectische patiënten is de duur van het effect vrij onvoorspelbaar. De pleisters mogen niet verknipt worden volgens de SKP's [zie *Folia september 2012 en Folia december 2019*]. Voor de huidige matrix-pleisters (alle fentanyl en buprenorfine pleisters in België) is dit waarschijnlijk geen probleem maar blijft dit onduidelijk en 'off-label' gebruik. Beschadigde pleisters mogen niet gebruikt worden.
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 8.3.1. Enkelvoudige preparaten

### 8.3.2. Combinatiepreparaten

#### Plaatsbepaling

- Voor de aanpak van pijn, zie 8.1.
- Preparaten met één enkel actief bestanddeel zijn steeds te verkiezen vanuit veiligheidsstandpunt.
- Bij onvoldoende effect van paracetamol, wordt soms voor een korte periode codeïne in voldoende dosis (bij volwassenen 30 mg codeïne of meer per dosis) geassocieerd; dergelijke doses codeïne geven wel ongewenste effecten, vooral bij ouderen (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- De plaats van de associatie ibuprofen + codeïne is niet duidelijk en het gebruik ervan zou moeten beperkt zijn in de tijd.
- Het associëren van codeïne, coffeïne of andere psychotrope geneesmiddelen met paracetamol of met ibuprofen, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.
- In enkele studies is aangetoond dat vaste associaties met tramadol + paracetamol en tramadol + dextetoprofen doeltreffender zijn dan de verschillende bestanddelen in monotherapie. De bestanddelen van deze twee associaties hebben verschillende halfwaardetijden, en dit beïnvloedt de analgetische werking. Tramadol + dextetoprofen is uitsluitend geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen.
- Er bestaan vaste associaties met de opioïdantagonist naloxon en tilidine of oxycodon.
  - Voor de associatie van tilidine + naloxon is het de bedoeling misbruik tegen te gaan. Bij gebruik van normale doses van deze associatie verwacht men dat naloxon de algemene circulatie niet bereikt (wegens eerstestapassage-afbraak in de lever). Bij inname van te hoge of te frequente doses zou naloxon, ondanks eerste passage in de lever, toch de algemene circulatie bereiken en dus het effect van tilidine tegengaan. Dit betekent ook dat deze associatie geen zin heeft indien het nodig is de dosis op te drijven, zoals bv. bij terminale patiënten. De associatie tilidine + naloxon (Valtran®) is sinds 2021 uit de handel genomen. Er is geen equivalent beschikbaar in België. Enkel progressieve afbouw is een rationele keuze [zie *Folia augustus 2021*]
  - Voor de associatie van oxycodon + naloxon is het de bedoeling door een lokaal effect van naloxon de obstipatie door oxycodon tegen te gaan. Het is echter niet duidelijk of dit voordelen biedt t.o.v. een klassieke laxatieve behandeling. Deze associatie wordt soms ook gebruikt als tweede stap bij "restless legs syndrome", in deze indicatie is de risico-batenverhouding van opioïden betwistbaar [zie *Folia*]



februari 2015].

- Deze associaties mogen niet samen met een ander opioïd gebruikt worden.

## **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- Zie 8.2.1. (paracetamol), 8.3. (opioïden), 8.4. (opioïdantagonisten) en 9.1.
- Bijzondere aandacht dient te gaan naar ouderen, bij wie het risico van gastro-intestinale bloedingen, hartfalen en nierfalen door NSAID's, en het risico van obstipatie, verwardheid en sedatie door opioïden zijn verhoogd.
- Contra-indicatie voor codeïne bevattende middelen: nierinsufficiëntie (SKP).
- Voor sommige combinatiepreparaten worden nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie als contra-indicaties in de SKP vermeld.

## **8.4. Opioïdantagonisten**

Naloxon, nalmefeen en naltrexon zijn antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren.

Methylnaltrexon is een antagonist van de perifere opioïdreceptoren, o.a. ter hoogte van de maag-darmmucosa.

### **Plaatsbepaling**

- Methylnaltrexon [zie *Folia november 2009* en *Folia januari 2015*] wordt gebruikt voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie, bv. bij palliatieve patiënten bij onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa, en dit zonder het pijnstillend effect van het opioïd te wijzigen. De doeltreffendheid van methylnaltrexon is beperkt en de meerwaarde ten opzichte van de klassieke laxativa is niet bewezen. Abdominale pijn is een ongewenst effect dat vaak voorkomt.
- Nalmefeen wordt gebruikt bij alcoholisme (zie 10.5.1.).
- Naloxon (zie 20.1.1.8.) kan gebruikt worden bij acute intoxicaties met opioïden.
- Naltrexon (zie 10.5.3.) kan gebruikt worden bij opioïdverslaafden na de initiële desintoxicatiefase. Het wordt ook soms gebruikt in het kader van alcoholverslaving voor behoud van abstinentie ter ondersteuning van terugvalpreventie (zie 10.5.1.). Een associatie van bupropion met naltrexon heeft obesitas als indicatie, de risico-batenverhouding van deze associatie is ongunstig (zie 20.2.3.).

### **Contra-indicaties**

- Methylnaltrexon: gastro-intestinale obstructie of risico ervan.

### **Ongewenste effecten**

- Methylnaltrexon: abdominale pijn, flatulentie, diarree, nausea, vertigo; zelden maag- en darmperforatie.

### **Interacties**

- Ontwenningverschijnselen of verlies van het analgetisch effect bij associëren met opioïden.



## 9. Osteo-articulaire aandoeningen

- 9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen
- 9.2. Chronische artritis
- 9.3. Jicht
- 9.4. Artrose
- 9.5. Osteoporose en ziekte van Paget
- 9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

### 9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen

NSAID's hebben een inhiberend effect op cyclo-oxygenase-enzymen (COX-enzymen): cyclo-oxygenase-2 (COX-2), dat een rol speelt in de vorming van de prostaglandinen die betrokken zijn bij inflammatie, en cyclo-oxygenase-1 (COX-1), dat o.a. betrokken is bij de synthese van prostaglandinen die een rol spelen bij de bescherming van de maagwand.

#### Plaatsbepaling

- Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) hebben analgetische en antipyretische eigenschappen (*zie 8.1.*), ontstekingsremmende eigenschappen en sommige niet-selectieve NSAID's hebben ook antiaggregerende eigenschappen.
- Hoewel acetylsalicylzuur, dat in een ander hoofdstuk wordt besproken (*zie 8.2.2.*) ook een anti-inflammatoir effect heeft, wordt de benaming "niet-steroidale anti-inflammatoire middelen" meestal voorbehouden voor de producten die in dit hoofdstuk worden besproken.
- De ongewenste effecten van NSAID's zijn frequent (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
- NSAID's worden meestal in twee groepen ingedeeld, de niet-selectieve NSAID's (ns-NSAID) en de COX-2-selectieve NSAID's, ook wel coxib's genoemd (celecoxib, etoricoxib en parecoxib), hoewel de selectiviteit niet absoluut is.
- De COX-2-selectieve NSAID's hebben een anti-inflammatoir effect dat vergelijkbaar is met dat van de niet-selectieve NSAID's. Ze veroorzaken minder vaak symptomen van dyspepsie en het risico op ernstige gastro-intestinale complicaties is iets minder hoog dan dat van de meeste niet-selectieve NSAID's, maar ze veroorzaken vermoedelijk een grotere toename van het risico op cardiovasculaire problemen (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
- Het risico op gastro-intestinale complicaties hangt af van het type NSAID, maar ook van de dosis, de leeftijd van de patiënt (>60 jaar) en of er al dan niet een voorgeschiedenis is van ulcera.
- Hoewel de niet-selectieve NSAID's in wisselende mate de plaatjesaggregatie inhiberen, heeft alleen acetylsalicylzuur (in lage dosis) een bewezen gunstig effect in de cardiovasculaire preventie. De COX-2-selectieve NSAID's hebben geen klinisch significante invloed op de plaatjesaggregatie.
- Koorts:
  - Laaggedoseerd ibuprofen heeft als indicatie in de SKP koorts bij volwassenen en kinderen; laaggedoseerd naproxen heeft alleen koorts bij volwassenen als indicatie in de SKP.
  - NSAID's hebben een ongunstig profiel bij kinderen of ouderen met dehydratie, diarree of nierinsufficiëntie.
  - Bij varicella zijn NSAID's te mijden (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
  - Paracetamol heeft nagenoeg dezelfde werkzaamheid en een veiliger profiel dan NSAID's (*zie 8.2.*)
- Het associëren van opioïden met NSAID's (*zie 8.3.2.*) kan leiden tot afhankelijkheid en misbruik. De vaste associaties hebben geen bewezen meerwaarde.
- Parenterale toediening van NSAID's heeft slechts een beperkte plaats (bv. bij postoperatieve pijnbestrijding en bij nierkoliek). Met deze toedieningsweg worden de ernstige gastro-intestinale



ongewenste effecten niet vermeden.

- De NSAID's voor lokaal gebruik (zie 9.1.2.1.) worden aangewend voor de symptomatische behandeling van bepaalde chronische osteo-articulaire aandoeningen of bij traumata. Hun werkzaamheid is bij knie of handartrose vaak vergelijkbaar met deze van de orale NSAID's. Lokale maar ook systemische ongewenste effecten kunnen optreden, o.a. bij gebruik op grote oppervlakten en bij verminderde nierfunctie.
- Er bestaan geen goed onderbouwde vergelijkingen tussen de orale NSAID's onderling i.v.m. hun analgetisch of anti-inflammatoir effect. Hetzelfde geldt voor de lokale NSAID's onderling.

### 9.1.1. Systemische toediening van NSAID's

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Inflammatoire en degeneratieve aandoeningen van het bewegingsstelsel, bv. reumatoïde artritis, spondylitis ankylosans, artrose.
- Extra-articulaire aandoeningen, bv. bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis.
- Pijn en/of ontsteking, bv. primaire dysmenorroe, migraineaanval met of zonder aura, nier- of galstenen, acute jichtaanval.
- Posttraumatisch of postoperatief oedeem, bv. na tandheelkundige of orthopedische ingreep.
- Koorts: ibuprofen in lage dosis bij volwassenen en kinderen; naproxen in lage dosis bij volwassenen (zie 8.1.).

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap: na de 20 week.**
- Actief gastroduodenaal ulcus.
- Gastro-intestinale bloeding of perforatie bij vroeger gebruik van NSAID's.
- Actieve colitis ulcerosa of ziekte van Crohn.
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen, bloed dyscrasieën.
- Antecedenten van astma of urticaria ten gevolge van de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID.
- Ernstige dehydratie.
- Matig tot ernstig hartfalen.
- Nierinsufficiëntie.
- Leverinsufficiëntie: voor de meeste systemisch gebruikte NSAID's wordt leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld in de SKP. Op de website "[genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl)" worden NSAID's als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- COX-2-selectieve NSAID's, aceclofenac, diclofenac en langdurige, hoge doses ibuprofen ( $\geq 2400$ mg/dag): ook coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer vaatlijden.
- Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie.

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last en ulcera.
  - Alle NSAID's kunnen aanleiding geven tot ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen.
  - In welke mate NSAID's onderling verschillen qua gastro-intestinaal risico blijft onderwerp van discussie. De verschillende oxicams (zie 9.1.1.3.) en ketorolac zouden een hoger risico geven van gastro-intestinale ongewenste effecten en ulcuscomplicaties zoals bloeding en perforatie. Met ibuprofen en COX-2-selectieve NSAID's zou er een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties zijn ten opzichte van de andere NSAID's.
  - Gastro-intestinale letsels kunnen optreden bij toediening van NSAID's ongeacht de toedieningsweg, ook parenteraal en rectaal.
- Myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten [zie *Folia september 2014, Folia juni 2015 en Folia november 2015*].



- Dit risico is waarschijnlijk het grootst voor de COX-2-selectieve NSAID's en voor aceclofenac en diclofenac. Naproxen en lage doses ibuprofen lijken het kleinste cardiovasculaire risico te hebben. Dat risico kan voor geen enkele NSAID worden uitgesloten.
- Dit risico is waarschijnlijk dosis-afhankelijk.
- Vochtretentie met verergeren van chronisch hartfalen en verhoogd risico van acuut hartfalen.
- Bloeddrukverhoging.
- Acute en chronische nierinsufficiëntie
  - Volwassenen: acute nierinsufficiëntie, vooral bij volumedepletie door diuretica of zoutrestrictie, voorafbestaand hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom of perifere vasculaire aandoeningen, of bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen. Ook bij gezonde volwassenen dient men voorzichtig te zijn [zie *Folia augustus 2020*].
  - Kinderen: acute nierinsufficiëntie, vooral bij dehydratie (koorts of diarree) of bij hoge doses.
  - Zelden: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom.
- Bloedingen, hematologische afwijkingen.
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), met soms kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur of met een andere NSAID.
- Hyperkaliëmie, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten die kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen nemen of heparines gebruiken (i.v.m. hyperkaliëmie, zie *Inl.6.2.7*).
- Reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langetermijngebruik.
- Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur- en indoolderivaten.
- Reversibele stijging van de transaminasen komt vaak voor; zelden potentieel fatale acute leverinsufficiëntie. Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met hepatotoxiciteit.
- Uitlokken en verslechteren van allerlei huidaandoeningen gaande tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson met alle NSAID's (vooral met de oxicams).
- Maskeren van de symptomen van een onderliggende infectie (koorts, pijn) en onderschatting van de ernst ervan, vooral waargenomen bij “*community acquired*” bacteriële pneumonie of bacteriële complicaties van varicella [zie *Folia juli 2020*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Eerste trimester:
    - Bij kortdurend gebruik en gebruikelijke doseringen lijkt het risico zeer klein.
    - Beperkt risico van spontane abortus en van teratogeniteit.
    - Diclofenac, ibuprofen en naproxen zijn de eerste keuze binnen de NSAID's omwille van de ruime gebruikservaring.
  - Tweede (en derde) trimester:
    - **NSAID's zijn af te raden.**
    - Vanaf 20 weken zwangerschap is bij langdurig gebruik van hoge doseringen verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden.
  - Derde trimester:
    - NSAID's zijn **gecontra-indiceerd**.
    - Risico van verlenging van de zwangerschap en van de partus, van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, van foetale oligurie en van pulmonale hypertensie.
    - Nierinsufficiëntie en vervroegde sluiting van de foetale *ductus arteriosus* (zelfs bij kortdurende behandeling).
  - Bij aandoeningen zoals reumatoïde artritis kan langdurig gebruik of hoge doseringen toch nodig zijn. Strikte opvolging is dan noodzakelijk, zeker vanaf 20 weken zwangerschap.
  - De associatie diclofenac + misoprostol (zie 9.1.1.6.) is **gecontra-indiceerd** gedurende de ganse duur



van de zwangerschap.

- Borstvoeding
  - Met ibuprofen en in mindere mate diclofenac is er ruime ervaring zonder melding van ongewenste effecten bij het kind tot nu toe. Naproxen en piroxicam gaan over in de moedermelk en kunnen bij langdurig gebruik opstapelen bij het kind. Met de andere NSAID's zijn er minder of geen gegevens.

## Interacties

- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroiden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholverbruik.
- Bij associëren van acetylsalicylzuur, ook in lage doses, verdwijnt het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's grotendeels.
- Verhoogd risico van bloeding door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van antitrombotica, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses), of bepaalde antidepressiva (SSRI's, SRNI's, vortioxetine). Bij gelijktijdig gebruik met een vitamine K-antagonist verhoogt piroxicam het bloedingsrisico méér dan andere NSAID's.
- Vermoedelijk verminderen sommige NSAID's het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur (vooral onderzocht voor ibuprofen). Het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur zou kunnen behouden blijven door de NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen.
- Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van ciclosporine.
- Verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, wanneer methotrexaat gebruikt wordt in hoge doses zoals toegepast in de oncologie.
- Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door metformine.
- Verminderd effect van diuretica en van de meeste antihypertensiva.
- Meer uitgesproken verhoging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en heparines.
- Verslechtering van de nierfunctie (met verdere verhoging van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie (bv. acute diarree), en zeker bij gelijktijdige behandeling met een NSAID en een diureticum samen met een ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met pioglitazon.
- Stijging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie.
- Diclofenac, ibuprofen, indometacine, meloxicam, naproxen en piroxicam zijn substraten van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Celecoxib is een substraat van CYP2C9 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Ibuprofen is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Gezien hun ongewenste effecten mogen de NSAID's slechts gebruikt worden als de risico-batenverhouding positief lijkt: in vele gevallen kan een middel met minder ongewenste effecten volstaan (bv. paracetamol bij artrose of bij koorts). Voor personen met een vorm van chronische artritis beperken doeltreffende DMARD's (*Disease-modifying anti-rheumatic drugs*) de noodzaak om NSAID's te gebruiken.
- De ongewenste effecten van de NSAID's worden meer gezien bij ouderen en hebben bij deze leeftijdsgroep ook dikwijls een slechtere afloop. De indicatiestelling dient scherp te gebeuren, en dosis en behandelingsduur worden best zoveel mogelijk beperkt. Bij ouderen zijn lokale NSAID's of NSAID's met korte halfwaardetijd zoals ibuprofen (halfwaardetijd van 2 uur) dus te verkiezen. De oxicams hebben een lange halfwaardetijd (tussen 35 en 70 uur voor piroxicam).
- Associatie met een protonpompinhibitor (PPI) of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen, met een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Een dergelijke associatie wordt aangeraden bij risicopatiënten: personen > 65 jaar, personen met comorbiditeiten of met antecedenten van ulcus pepticum (en zeker bloedende of geperforeerde ulcera), en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of





anticoagulans. Deze maatregelen verminderen het risico van ulcera, maar sluiten het niet volledig uit.

- Aangezien een cardiovasculair risico voor geen enkele NSAID kan worden uitgesloten, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiovasculair lijden (zie rubriek "Contra-indicaties"), met hypertensie en met hoog cardiovasculair risico.
- Bij kinderen met dehydratie (bv. bij diarree) geeft men ter bestrijding van koorts of pijn beter geen anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen wegens gevaar van acuut nierfalen [zie *Folia mei 2018*]. Een goede hydratatie is dan ook bijzonder belangrijk bij gedehydrateerde kinderen die ibuprofen innemen.
- Ook bij volwassenen moet bij acute episoden van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24 uur duren, overwogen worden de dosis te verlagen of de NSAID tijdelijk te stoppen om acute nierschade te voorkomen, vooral bij kwetsbare patiënten en patiënten die een diureticum, een ACE-inhibitor of een sartaan innemen.
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.
- Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte (zie *Folia mei 2023*).

#### 9.1.1.1. Arylazijnzuurderivaten

#### 9.1.1.2. Arylpropionzuurderivaten

#### 9.1.1.3. Oxicams

#### 9.1.1.4. COX-2-selectieve NSAID'S

#### 9.1.1.5. Nabumeton

#### 9.1.1.6. Associaties van NSAID's met een maagbeschermend middel

##### Plaatsbepaling

- Zie 9.1.
- Vaste associaties van een NSAID met misoprostol (een prostaglandine-analoog, zie 3.1.1.3. en 6.4.1.), of met esomeprazol (een protonpompinhibitor, zie 3.1.1.2.), worden gebruikt bij patiënten met hoog risico van gastro-intestinale complicaties door NSAID's. Het voordeel van dergelijke vaste associaties ten opzichte van elke component afzonderlijk staat niet vast.

##### **Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen**

- Deze van de NSAID's (zie 9.1.) en van misoprostol (vooral diarree, zie 3.1.1.3.) of de PPI's (zie 3.1.1.2.).

##### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zwangerschap: misoprostol: risico van abortus en vermoeden van teratogeniteit. Deze associatie is **gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap**.
- Borstvoeding: misoprostol: diarree bij de pasgeborene.





## 9.1.2. Ontstekingswerende middelen voor lokaal gebruik

### 9.1.2.1. NSAID's voor lokaal gebruik

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.1.
- Of er klinisch relevante verschillen in werkzaamheid bestaan tussen de verschillende NSAID's voor lokaal gebruik is onduidelijk.

#### Contra-indicaties

- Lokale of systemische overgevoeligheidsreactie t.o.v. het middel zelf, andere NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Ketoprofen lokaal: blootstelling aan de zon (zelfs bij bewolkt weer) en aan UV-straling gedurende de behandeling en tot 2 weken na stoppen van de behandeling.

#### Ongewenste effecten

- Huidirritatie.
- Allergische reacties.
- Etofenamaat, piroxicam en vooral ketoprofen [zie *Folia juli 2011*]: frequent contactallergie en soms persisterende fotosensibiliteit, ook mogelijk foto-allergie buiten het applicatiegebied.

#### Bijzondere voorzorgen

- Sommige pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten): bij MRI moeten ze in de te onderzoeken zone verwijderd worden omwille van het risico van brandwonden [zie *Folia september 2012*].
- De systemische ongewenste effecten van NSAID's zijn zeldzaam. Desondanks is bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtigheid geboden (zie 9.1.), alsook bij langdurige behandeling van grote oppervlakten.

### 9.1.2.2. Andere ontstekingswerende preparaten voor lokaal gebruik

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.1.
- Wat de associaties betreft: hun doeltreffendheid is niet bewezen en ze geven meer ongewenste effecten dan monoprparaten met NSAID's.

#### Ongewenste effecten

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Allergische reacties: zeker met de lokale anesthetica, mefenesine en terpentijnolie.

## 9.2. Chronische artritis

#### Plaatsbepaling

- Het gaat over middelen voor de behandeling van reumatoïde artritis, spondyloartritis (waaronder *spondylitis ankylosans*), psoriatische artritis, artritis bij inflammatoire darmziekten, juveniele idiopathische artritis, artritis bij *lupus erythematoses disseminatus* of andere systemische reumatische ontstekingen.
- “De behandeling van reumatoïde artritis: wat je als huisarts of apotheker moet weten [zie *Folia oktober 2020*].
- Bij de behandeling van reumatoïde artritis wordt gebruik gemaakt van verschillende soorten geneesmiddelen, die vaak langdurig gelijktijdig of opeenvolgend toegediend worden:
  - *Disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's).



- Corticosteroiden.
- Analgetica en NSAID's.
- De DMARD's worden in drie categorieën onderverdeeld:
  - *Conventional synthetic* DMARD's (csDMARD's):
    - laaggedoseerd methotrexaat (zie 9.2.1.)
    - leflunomide (zie 9.2.3.)
    - sulfasalazine (zie 3.7.2.)
    - hydroxychloroquine (zie 9.2.2.)
  - *Biological* DMARD (bDMARD's).
  - *Targeted synthetic* DMARD's (tsDMARD's).
- Zodra de diagnose van reumatoïde artritis is gesteld, dient men te starten met DMARD's, eventueel tijdelijk geassocieerd met corticosteroiden. Het doel is aanhoudende remissie of lage ziekte-activiteit.
- Sommige bronnen bevelen corticosteroiden aan als overbrugging ("bridging") tot de csDMARD's hun volledige werkzaamheid bereiken. De corticosteroiden moeten wel zo snel als mogelijk worden afgebouwd en gestopt, liefst binnen drie maanden na opstart.
- Methotrexaat (MTX):
  - MTX in monotherapie (oraal, 1x/week) is de eerste stap als csDMARD tenzij er contra-indicaties zijn zoals ernstige nierinsufficiëntie.
  - Men ziet soms maar een effect na 8 tot 12 weken.
  - Bij gastro-intestinale intolerantie voor de orale vorm, kan parenterale toediening (subcutaan of intramusculair) een optie zijn.
  - Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen: een wekelijkse dosis van 5-10 mg de dag na het nemen van methotrexaat, of een dagelijkse dosis van 1 mg (behalve op de dag waarop methotrexaat wordt genomen volgens sommige bronnen, maar dat is controversieel).
  - MTX verbetert de klinische respons wanneer het wordt gebruikt als combinatietherapie.
- Leflunomide, sulfasalazine en hydroxychloroquine hebben als indicatie in de SKP reumatoïde artritis. Ze hebben een beperkte plaats (zie *Folia oktober 2020*). Leflunomide en sulfasalazine verdienen de voorkeur ten opzichte van hydroxychloroquine.
  - Le léflunomide (zie 9.2.3.) heeft ook psoriatische artritis als indicatie in de SKP. Het wordt vooral gebruikt bij het falen van de behandeling of bij een contra-indicatie voor methotrexaat. Er is minder ervaring met het gebruik. Een klinische en biologische opvolging is nodig [zie *Folia d'octobre 2020*].
  - Sulfasalazine wordt vooral gebruikt in combinatie met of als alternatief voor methotrexaat bij reumatoïde artritis.
  - Hydroxychloroquine, een antimalariamiddel (zie 9.2.2.) heeft ook als indicatie in de SKP lupus erythematoses disseminatus en andere systeemziekten. Bij reumatoïde artritis, waar het meestal in combinatie wordt gebruikt, heeft hydroxychloroquine een ongunstige risico-batenverhouding .
- Bij onvoldoende resultaat met methotrexaat of andere csDMARD's (behandelingsdoel na 6 maanden niet bereikt), kan men een combinatie van csDMARD's toedienen, of een bDMARD of tsDMARD toegevoegen. Andere DMARD's zijn:
  - Apremilast, een fosfodiësterase type 4-inhibitor (zie 12.3.2.7.3.)
  - of biologische DMARD's:
    - TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
    - abatacept (zie 12.3.2.7.1.)
    - bimekizumab (zie 12.3.2.2.7.)
    - ixekizumab (zie 12.3.2.2.7.)
    - rituximab (zie 13.2.1.)
    - tocilizumab (zie 12.3.2.2.4.)
    - sarilumab (zie 12.3.2.2.4.)
    - anakinra (zie 12.3.2.2.1.)
    - ustekinumab (zie 12.3.2.2.5.)



- secukinumab (zie 12.3.2.2.7)
- belimumab (zie 12.3.2.7.4).
- of *targeted* DMARD's van het type van de Januskinase-inhibitoren (JAK):
  - baricitinib (zie 12.3.2.5.)
  - filgotinib (zie 12.3.2.5.)
  - tofacitinib (zie 12.3.2.5.)
  - upadacitinib (zie 12.3.2.5.)
- Ciclosporine (zie 12.3.1.4.) en azathioprine (zie 12.3.1.2.) hebben als indicatie in de SKP de aanpak van verschillende systeemziekten, waaronder ernstige reumatoïde artritis. Wegens de nauwe therapeutisch-toxische marge van ciclosporine en het gebrek aan werkzaamheid van azathioprine bij reumatoïde artritis, is hun plaats beperkt.
- Als symptomatische behandeling van reumatoïde artritis worden niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (zie 9.1.) of niet-opioïde analgetica (en uitzonderlijk opioïden) (zie 8.1., 8.2. en 8.3.) gebruikt. Chronisch gebruik moet zoveel mogelijk worden beperkt. Een optimale basisbehandeling kan de noodzaak van pijnstilling sterk verminderen.
- Bij spondylitis ankylosans zijn NSAID's in combinatie met oefentherapie de best onderbouwde behandeling. Upadacitinib en tofacitinib zijn proteïne-kinase-inhibitoren (zie 12.3.2.5.) en hebben als indicatie in de SKP de behandeling van bepaalde vormen van spondylitis ankylosans, maar de gegevens zijn beperkt.
- Tofacitinib en baricitinib (zie 12.3.2.5.) hebben als indicatie in de SKP bepaalde vormen van juveniele idiopathische artritis die resistent zijn voor behandeling met csDMARD's en bDMARD's.
- In dit hoofdstuk worden enkel methotrexaat, hydroxychloroquine en leflunomide besproken. Voor sulfasalazine, zie 3.7.2..

### 9.2.1. Methotrexaat (laagedoseerd)

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.2.
- De foliumzuurantagonist methotrexaat wordt in lage dosis aangewend bij reumatoïde artritis en psoriatische artritis. Het wordt ook gebruikt bij ernstige gevallen van inflammatoir darmlijden (zie 3.7) en psoriasis (zie 15.8.), en bij sommige systeemziekten.
- In hoge doses wordt het gebruikt als antitumoraal middel en bij extra-uteriene zwangerschap (zie 13.1.2.1.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

Hier worden de indicaties bij lage doses vermeld:

- Actieve reumatoïde artritis.
- Polyartrische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis.
- Ernstige artritis psoriatica.
- Lichte tot matige ziekte van Crohn.
- Ernstige, gegeneraliseerde psoriasis, vooral plaque psoriasis.

#### Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Beenmergdepressie
- Ernstige infecties zoals tuberculose en HIV of andere immunodeficiëntiesyndromen.
- Vaccinatie met levende vaccins.
- Alcoholisme, leveraandoeningen door alcoholmisbruik of andere chronische leveraandoeningen.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.
- Ernstige nierinsufficiëntie.



## Ongewenste effecten

- Bij toediening van methotrexaat in lage doses zoals bij reumatoïde artritis, worden sommige ongewenste effecten (bv. acuut nier- en leverlijden) minder gezien dan bij gebruik van hoge doses, zoals in de oncologie. De behandelingsduur is bij reumatoïde artritis wel veel langer, wat door chronische blootstelling kan leiden tot soms ernstige maar zeer zeldzame ongewenste effecten (bv. chronisch leverlijden).
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Gestoorde levertesten, verhoogd bilirubinegehalte, hepatotoxiciteit.
- Nierinsufficiëntie.
- Interstitieel longlijden.
- Verhoogd risico van huidkanker [zie *Folia augustus 2021*, rubriek Geneesmiddelenbewaking: laaggedoseerd methotrexaat].
- Fotosensibiliteit.
- Huidulceraties: teken van overdosering.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - Methotrexaat is bij vrouwen **gecontra-indiceerd** gedurende de ganse periode van de zwangerschap, ook bij de lage doseringen (risico van aangeboren afwijkingen en verminderde intelligentie). **Anticonceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 6 maanden na stoppen ervan.**
  - Wat de teratogeniteit op de spermatozoïden na een blootstelling van de vader betreft, zijn de gegevens geruststellend. De SKP vermeldt voorzichtigheidshalve om conceptie te vermijden tot zes maanden na het stoppen van de behandeling van de man.
- **Borstvoeding:** methotrexaat in lage dosering wordt **gecontra-indiceerd** tijdens de periode van borstvoeding (beperkte overgang in de moedermelk, maar methotrexaat blijft lang aanwezig in het lichaam, zeker bij neonaten).

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim (en co-trimoxazol).
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij associëren met NSAID's en acetylsalicylzuur (vooral aan de analgetische dosis). Bij patiënten met normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag.
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij gelijktijdig gebruik van een PPI.
- Verhoogde methotrexaatplasmaconcentratie door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een inhibitor van de OAT1- en OAT3-transporters.

## Bijzondere voorzorgen

- Frequentie controles van hematologische parameters, nierfunctie en levertesten zijn noodzakelijk.
- Bij gebruik bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis wordt de dosis **op 1 dag in de week** gegeven. Ernstige ongewenste effecten werden beschreven na dagelijkse toediening van de dosis voorzien voor 1 week [zie *Folia april 2020*, rubriek Geneesmiddelenbewaking: vergissingen in de dosering van methotrexaat].
- Ter beperking van de toxiciteit van methotrexaat wordt foliumzuur gegeven: een wekelijkse dosis van 5-10 mg de dag na het nemen van methotrexaat of een dagelijkse dosis van 1 mg (behalve op de dag na het nemen van methotrexaat volgens sommige bronnen, maar dat is controversieel).



## 9.2.2. Hydroxychloroquine

### Plaatsbepaling

- Zie 9.2.
- Hydroxychloroquine werd ook, *off-label* en zonder bewijs van werkzaamheid, voorgesteld in de preventie en behandeling van COVID-19 [zie *Folia september 2020* en *Folia november 2020*].
- Door de toenemende resistentie is de plaats van hydroxychloroquine in de preventie van malaria zeer beperkt (zie 11.3.2.1.).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde artritis, systemische *lupus erythematoses*, fotodermatosen en sommige reumatische systeemziekten.

### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).
- Retinopathie.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale klachten.
- Pruritus, urticaria, anafylactische reacties.
- Voorbijgaande accommodatiestoornissen, reversibele cornea-aantasting en retinopathie die tot blijvend visusverlies kan leiden bij langdurig gebruik van hydroxychloroquine [zie *Folia september 2022*].
- Hoofdpijn, slapeloosheid, convulsies en perifere neuropathie.
- Fotosensibilisatie bij langdurig gebruik (zelden).
- Verlenging van het QT- interval, met risico van *torsades de pointes* (zie *Inl.6.2.2.*).
- Cardiomyopathie (zelden).
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zelden, zie *Inl.6.2.11.*).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Uit recente observationele studies bleek een licht verhoogd risico op congenitale misvormingen bij het gebruik van hydroxychloroquine tijdens het eerste trimester.
- Toch kan de risico-batenverhouding gunstig zijn bij vrouwen met goed gecontroleerde systemische *lupus erythematoses*. Wanneer het verder wordt gegeven tijdens de zwangerschap, vermindert hydroxychloroquine het risico van een *lupusreactivatie* en misschien ook het risico van neonatale *lupus* met atrioventriculair blok.

### Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

### Bijzondere voorzorgen

- Oftalmologische controle vóór starten van de behandeling, 5 jaar na de start en nadien jaarlijks gezien het risico van retinopathie toeneemt met de cumulatieve dosis.
- Risico van hypoglykemie bij combinatie met insuline of andere hypoglykemiërende middelen: dosisaanpassing van het hypoglykemiërend middel kan noodzakelijk zijn.
- Opletten bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie.



### 9.2.3. Leflunomide

Leflunomide is een conventionele *disease modifying antirheumatic drug* (csDMARD) met verschillende immunosuppressieve eigenschappen.

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.2.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde artritis na falen van methotrexaat of sulfasalazine.
- Psoriatische artritis.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige immunodeficiëntie, ernstige infectie.
- Nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen: diarree, misselijkheid, braken, abdominale pijn, vermagering.
- Haaruitval, eczeem, droge huid, huiduitslag, pruritus.
- Hypertensie.
- Levertoxiciteit: hepatitis, cholestase tot acute levernecrose en mogelijk fataal leverfalen.
- Hematologische stoornissen, zelden.
- Mogelijk fataal interstitieel longlijden, zelden.
- Toegenomen vatbaarheid voor infecties.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Leflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omwille van mogelijke teratogeniteit. Anticonceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 2 jaar na stoppen ervan.**
- **Borstvoeding: leflunomide is gecontra-indiceerd.**

#### Interacties

- Versnelde excretie van leflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.
- Leflunomide is een substraat van CYP1A2 en CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.)

#### Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige opvolging van de leverfunctie en het bloedbeeld is nodig (volgens de SKP: vóór de start, om de 2 weken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en vervolgens om de 8 weken).

## 9.3. Jicht

#### Plaatsbepaling

- Behandeling van jichtaanval
  - Het is belangrijk de behandeling van de aanval zo vroeg mogelijk te starten.
  - NSAID's zijn waarschijnlijk de behandeling met de beste risico-batenverhouding.
  - Colchicine is ook doeltreffend maar werkt traag en wordt dikwijls slecht verdragen; colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge. In studies bleek een dosis colchicine van maximum 2 mg/d even werkzaam als een klassieke dosis (tot 4 mg/d), met minder ongewenste effecten [zie *Folia juni 2010*].



- Prednisolon of methylprednisolon (30 à 35 mg 1 x p.d. gedurende 5 dagen) is een alternatief, bijvoorbeeld bij ernstige of refractaire vormen en bij contra-indicaties voor of slecht verdragen van NSAID's [zie *Folia juni 2017*]. Ook intra-articulaire toediening van corticosteroiden is een optie, bijvoorbeeld bij onvoldoende effect of contra-indicatie voor NSAID's of orale corticosteroiden.
- Anakinra (off-label) en canakinumab (zie 12.3.2.2.) kunnen uitzonderlijk gebruikt worden bij patiënten met frequente jichtaanvallen wanneer de NSAID's, colchicine en corticosteroiden gecontra-indiceerd zijn of slecht verdragen worden. Men moet rekening houden met de potentiële ernstige ongewenste effecten en de zeer hoge kostprijs.
- Preventie van jichtaanval
  - Bij hyperuricemie zonder symptomen is behandeling niet aangewezen. Hyperuricemie is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico maar er is geen bewijs dat het cardiovasculair risico daalt door de hyperuricemie te behandelen.
  - Bij recidiverende jichtaanvallen ( $\geq 2$  per jaar) of bij aanwezigheid van tophi kan men ter preventie een xanthine-oxidase-inhibitor (allopurinol, febuxostat) toedienen. Deze middelen verlagen de uricemie door inhibitie van de vorming van urinezuur.
  - Allopurinol en febuxostat hebben een vergelijkbare werkzaamheid. Verschillende bronnen stellen het gebruik van allopurinol voor als eerste keuze, omdat de ervaring ermee groter is dan met febuxostat. Ten opzichte van allopurinol is het risico van jichtaanvallen in de eerste weken na de start van de behandeling groter met febuxostat en is de kostprijs van febuxostat hoger. Wat de totale en cardiovasculaire sterfte betreft bij de patiënten die febuxostat namen, zijn de resultaten van de studies uiteenlopend [zie *Folia juli 2018*].
  - Uricosurica kunnen nuttig zijn voor de preventie van jichtaanvallen wanneer allopurinol of febuxostat niet verdragen worden of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. Probenecid kan alleen magistraal voorgeschreven worden (250 mg 2 x p.d., progressief te verhogen tot 1 g 2 x p.d.).
- Bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten worden allopurinol, febuxostat of rasburicase gebruikt voor de preventie en behandeling van acute hyperuricemie.

### 9.3.1. Colchicine

Colchicine vermindert de inflammatie veroorzaakt door de vorming van urinezuurkristallen in de gewrichten; het heeft op zich geen analgetisch effect.

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.3.
- Colchicine heeft ook Familiale Middellandse Zeekoorts als indicatie in de SKP.
- Het wordt soms, op basis van verschillende gerandomiseerde studies, ook gebruikt bij recidiverende pericarditis (zie *Folia maart 2016*), acute pericarditis en in bepaalde gevallen voor secundaire cardiovasculaire preventie. Die indicaties worden niet vermeld in de SKP.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van acute jichtaanval.
- Preventie van jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling.

#### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- **Colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea en diarree (vaak), meer zelden braken.
- Haarverlies; rash; amenorroe en dysmenorroe; oligospermie en azoöspermie.



- Beenmergdepressie, Vit B12 deficiëntie, myopathie (tot rhabdomyolyse) en perifere neuritis, bij langdurige toediening.

## Interacties

- Verhoogd risico van myopathie bij associëren met statines of fibraten.
- Colchicine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met risico van colchicine-intoxicatie (met o.a. rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting) bij associëren met CYP3A4-inhibitoren of P-gp-inhibitoren [zie *Folia november 2009*].

## Posologie

- Behandeling van acute jichtaanval:
  - Start zo snel mogelijk met colchicine. Begin met 1 mg in de eerste 12 uur, gevolgd door 0,5 mg een uur later, en ga de volgende dagen door met 0,5 mg 2 tot 3 keer per dag.
  - Bij oudere personen en bij nierlijden wordt een dosis van 0,5 mg aanbevolen als eerste inname.
  - In geval van matige nierinsufficiëntie wordt een dosis van 0,5 mg om de twee dagen aanbevolen. De behandelingsperiode moet zo kort mogelijk zijn. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is colchicine gecontra-indiceerd.
  - De behandeling moet worden gestaakt of verminderd wanneer de pijn verdwenen is of wanneer gastro-intestinale ongewenste effecten optreden.
  - Maximaal 6 mg in totaal tijdens een behandelkuur gebruiken. Bij het optreden van een nieuwe aanval na het voltooien van een kuur minimaal 72 uur wachten alvorens een nieuwe kuur te starten.
- Preventie van jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling: 0,5 mg tot 1 mg per dag.

### 9.3.2. Xanthine-oxidase-inhibitoren

Allopurinol en febuxostat inhiberen de vorming van urinezuur.

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.3.
- Preventie van nierstenen wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van febuxostat.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperuricemie die niet kan worden gecontroleerd met een dieet; klinische complicaties van hyperuricemie.
- Behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten (tumorlysisyndroom).

#### Contra-indicaties

- Allopurinol: leverinsufficiëntie (SKP).
- Febuxostat: antecedenten van allergische reacties (zie "Bijzondere voorzorgen").

#### Ongewenste effecten

- Acute jichtaanvallen bij te hoge doses in het begin van de behandeling: met allopurinol, maar vooral met febuxostat (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Nausea, diarree; leverfunctiestoornissen.
- Huiduitslag, soms zelfs zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell, en DRESS-syndroom (zie *Inl.6.2.6. en Folia oktober 2012*).
- Beenmergdepressie.
- Febuxostat: ook frequent hoofdpijn, oedeem, galblaasstenen. Wat betreft het signaal van toegenomen totale en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten die febuxostat gebruiken, zijn de resultaten van de





studies uiteenlopend [zie *Folia januari 2018 en Folia juli 2018*].

## Interacties

- Vertraagde afbraak van azathioprine en van 6-mercaptopurine, met verhoogde hematologische toxiciteit.
- Allopurinol: verhoogde incidentie van rash te wijten aan aminopenicillines.

## Zwangerschap

- Jichtaanvallen bij niet-postmenopauzale vrouwen komen vrijwel niet voor, tenzij er een genetische oorzaak is.
- Allopurinol: een teratogeen effect is niet uit te sluiten; vermijd gebruik tijdens het eerste trimester.
- Febuxostat: gezien het gebrek aan gegevens wordt gebruik tijdens de zwangerschap of de borstvoeding afgeraden.

## Bijzondere voorzorgen

- Een behandeling met allopurinol of febuxostat mag niet worden gestart tijdens een jichtaanval.
- In het begin van de behandeling moet de dosis laag zijn ( $\leq 100$  mg) en langzaam worden verhoogd. Een preventieve behandeling van jichtaanvallen wordt gedurende ten minste 6 maanden gecombineerd met febuxostat en gedurende ten minste 1 maand met allopurinol (NSAID's of lage doses colchicine of corticosteroiden).
- Allopurinol en febuxostat kunnen de TSH-waarde in het bloed verhogen; er is geen invloed op de FT4-waarden.
- Behandeling met febuxostat wordt niet aanbevolen bij patiënten met ischemische hartziekte of congestief hartfalen.
- Febuxostat: de behandeling moet onmiddellijk stopgezet worden indien ernstige allergische reacties optreden omdat een vroegtijdige stopzetting geassocieerd is met een betere prognose.
- Allopurinol: het HLA-B\*5801-allel is geassocieerd met het risico op het ontstaan van een overgevoeligheidsyndroom, Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (TEN). In de SKP van de specialiteiten op basis van allopurinol wordt aangeraden om bij patiënten van Han-Chinese, Koreaanse en Thaise herkomst te screenen op aanwezigheid van het HLA-B\*5801-allel alvorens een behandeling te starten.

### 9.3.3. Uricosurica

#### Plaatsbepaling

- Uricosurica kunnen nuttig zijn voor de preventie van jichtaanvallen wanneer allopurinol of febuxostat niet verdragen worden of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. In België is enkel probenecid in magistrale bereiding beschikbaar.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van jichtaanvallen, in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor.

#### Contra-indicaties

- Probenecid: ernstige nierinsufficiëntie.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn; renale toxiciteit: reversibele stijging van de creatininemie, nefrolithiasis, acute nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom.
- Nausea, braken, vertigo, alopecie, warmte-opwellingen, anorexie, pijnlijk tandvlees, overgevoeligheidsreacties en zelden anafylaxis, syndroom van Stevens-Johnson, leukopenie, aplastische anemie, levernecrose.



## Interacties

- Acetylsalicylzuur (>325mg/d) vermindert de doeltreffendheid van uricosurica.
- Probenecid vermindert de renale excretie en verhoogt daardoor de toxiciteit van een aantal geneesmiddelen (penicillines, sommige cefalosporines, methotrexaat, enz.) door remming van de OAT1- en OAT3-transporters.

## Bijzondere voorzorgen

- Uricosurica kunnen een jichtaanval veroorzaken tijdens de eerste maanden van de behandeling.

### 9.3.4. Rasburicase

Rasburicase is een recombinant uraatoxidase dat de afbraak van urinezuur katalyseert.

#### Plaatsbepaling

- Bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten worden allopurinol, febuxostat of rasburicase gebruikt voor de preventie en behandeling van acute hyperuricemie.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten.

#### Contra-indicaties

- G6PD-deficiëntie wegens risico van hemolyse.

#### Ongewenste effecten

- Soms ernstige allergische reacties.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie.

## 9.4. Artrose

### Plaatsbepaling

- De aanpak van artrose berust in de eerste plaats op algemene maatregelen zoals voldoende lichaamsbeweging, gewichtsverlies in geval van overgewicht en kinesitherapie.
- Bij onvoldoende pijnverlichting kan medicamenteuze behandeling nodig zijn. In geval van artrose ter hoogte van knieën of handen wordt gestart met een lokaal toegepast niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) (zie 9.1.2.1.).
- Verschillende studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [zie *Folia november 2016*]. Toch kan paracetamol als kortetermijnbehandeling worden gebruikt in bepaalde situaties, bijvoorbeeld in geval van contra-indicatie voor de andere behandelingen (zoals NSAID's).
- Orale NSAID's (zie 9.1.) kunnen gegeven worden bij onvoldoende pijnstilling, vooral indien een inflammatoire component aanwezig is. Om de ongewenste effecten van een orale NSAID te vermijden, zal men de duur van het gebruik kort houden en een maagbeschermende behandeling overwegen. Systematisch gebruik van orale NSAID's of orale opioïden lijkt vrij risicovol, zeker bij oudere patiënten.
- Zwakwerkende opioïden zoals tramadol dienen voor een korte periode te worden gebruikt, en alleen in bepaalde situaties, zoals bij contra-indicatie voor de andere behandelingen, of in geval van onvoldoende pijnstilling. Tramadol alleen of in combinatie met paracetamol geeft waarschijnlijk geen belangrijke winst op functioneren of pijn, ten opzichte van placebo. Er is geen bewijs dat opioïden op lange termijn doeltreffender zijn dan niet-opioïden. Bovendien geven opioïden aanleiding tot ernstige ongewenste effecten en afhankelijkheid (zie *Folia februari 2019*).



- Er is geen hard bewijs voor de werkzaamheid van cannabinoïden bij chronische artrosepijn.
- Chondroïtine en glucosamine worden (vaak in combinatie) voorgesteld voor de behandeling van gonartrose. Geen enkele methodologisch sterke studie kon een gunstig effect op de artrosepijn bevestigen. De meeste preparaten zijn niet als geneesmiddel maar als voedingssupplement geregistreerd.
- *Harpagophytum* is een plant die onder andere wordt voorgesteld bij gewrichtspijn. Geen enkele methodologisch sterke studie heeft een effect aangetoond bij artrosepijn [zie *Folia augustus 2021*].
- Intra-articulaire corticosteroiden (zie 5.4.) kunnen kortetermijnwinst geven op de pijn en ontsteking bij inflammatoire opstoten; het infectierisico en het mogelijk ongunstig effect op het kraakbeen bij repetitief gebruik moeten afgewogen worden tegenover de symptomatische winst.
- Intra-articulair hyaluronzuur wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van gonartrose; een degelijke meta-analyse naar de werkzaamheid van hyaluronzuur vond geen klinisch significante superioriteit ten opzichte van placebo. De plaats van dit product staat niet vast (zie *Folia oktober 2023*).

### 9.4.1. Glucosamine

### 9.4.2. Hyaluronzuur

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.4.

#### Ongewenste effecten

- Lokale en systemische allergische (zelden anafylactische) reacties.
- De injectie kan op korte termijn een kristal-geïnduceerde artritis veroorzaken.

### 9.4.3. Fytotherapie

## 9.5. Osteoporose en ziekte van Paget

De best gedocumenteerde behandelingen van osteoporose zijn:

- calcium en vitamine D (zie 14.2.1.2.)
- bisfosfonaten (ook wel difosfonaten genoemd).

Andere behandelingen:

- raloxifeen
- teriparatide
- denosumab en romosozumab
- hormonale substitutietherapie en tibolon
- fyto-oestrogenen.

#### Plaatsbepaling

- Osteoporose
  - Een gedaalde botdensiteit is een belangrijke risicofactor in het ontstaan van fracturen bij ouderen maar niet de enige, en niet altijd de belangrijkste. De winst van gelijk welk geneesmiddel bij osteoporose is gering, en in de preventie van fracturen moet de nadruk liggen op niet-medicamenteuze maatregelen (o.a. fysieke activiteit, valpreventie). Bij ouderen met een hoog valrisico moet het stoppen van slaapmiddelen en psychofarmaca ook besproken worden.
  - Na een niet-traumatische fractuur, bij een lage botdensiteit (T-score  $\leq -2,5$ ), bij langdurig gebruik van corticosteroiden of bij een hoog 10-jaarsrisico van osteoporotische fractuur (FRAX-algoritme: [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)) is medicamenteuze profylaxe te overwegen.
  - Calcium is noodzakelijk voor het behoud van het botweefsel. Vitamine D faciliteert de opname van calcium uit de voeding. Het is niet duidelijk wat de optimale dosis is bij de aanpak van osteoporose.



De meeste richtlijnen opteren voor minstens 1 gram calcium + 800 IE vitamine D per dag via voeding, suppletie of beide. Deze associatie zonder andere medicatie geeft een lichte bescherming bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar ze is onvoldoende in secundaire preventie (d.w.z. na fractuur). De therapietrouw voor calciuminname is slecht. Rapporten van een mogelijk verband tussen calciumsupplementen en verhoogd risico van myocardinfarct werden niet bevestigd [voir *Folia juni 2017*].

- Bisfosfonaten zijn de geneesmiddelen die het meest gebruikt worden bij osteoporose. Bij postmenopauzale hoogrisicopatiënten werd na langdurige (> 3 jaar) toediening van alendronaat, risedronaat en zoledronaat een vermindering van het aantal wervelfracturen en niet-wervelfracturen (waaronder heupfracturen) vastgesteld, met de andere bisfosfonaten enkel een vermindering van het aantal wervelfracturen (waarvan 2/3 asymptomatisch). In absolute cijfers is deze winst klein, en men moet dit afwegen tegenover de ernst van de morbiditeit bij osteoporose, vooral heupfracturen. De optimale behandelingsduur is nog onduidelijk, maar algemeen wordt aanbevolen om de behandeling minstens 3 jaar te geven, en zeker te heroverwegen na 5 jaar. Langere therapie wordt alleen aangeraden bij hoogrisicopatiënten maar preventie van symptomatische fracturen is niet bewezen bij chronische behandeling, en het risico van ongewenste effecten, hoewel zeldzaam (kaakbeenecrose en atypische subtrochanterische femurfracturen), stijgt. Met sommige bisfosfonaten is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld [zie *Folia juni 2017*]. Bisfosfonaten worden ook gebruikt bij sommige hematologische aandoeningen en bij botmetastasen.
- Raloxifeen, een selectieve oestrogenreceptor-modulator (SERM) heeft in het kader van postmenopauzale osteoporose een beperkte plaats. Er is een daling van de incidentie van wervelfracturen aangetoond bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar er was geen effect op heupfracturen. Raloxifeen verhoogt het risico van trombo-embolische problemen.
- Teriparatide had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op niet-wervelfracturen. Wegens optreden van osteosaroom bij ratten wordt het maximum 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij hoogrisicopatiënten en na falen van bisfosfonaattherapie. Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld.
- Denosumab [zie *Folia januari 2017*]: er werd in één grote studie met denosumab, ten opzichte van placebo, een vermindering van de incidentie van wervelfracturen en van niet-wervelfracturen, waaronder heupfracturen, gezien bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Vergelijkende gegevens met andere osteoporosegeneesmiddelen omtrent het fractuurrisico ontbreken echter. Denosumab kan een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden (zie *Folia januari 2017*).
- Romosozumab verhoogt de botmineraaldichtheid (BMD) en verlaagt het risico op wervelfracturen en klinische fracturen. Het bleek werkzamer dan alendronaat om wervelfracturen en klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) te voorkomen. De veiligheidsgegevens zijn echter verontrustend wegens de verhoogde risico's van ernstige cardiovasculaire events en overlijden in sommige studies (zie romosozumab in *Folia januari 2022*).
- Hormonale substitutietherapie en tibolon (zie 6.3.) hebben een bewezen beschermend effect op alle types osteoporotische fracturen, maar de risico-batenverhouding op lange termijn is omstrepen wegens het risico van trombo-embolie en een licht toegenomen risico van borstkanker (zie *Folia augustus 2020, Folia november 2020 en 6.3.*).
- Fyto-oestrogenen (zie 6.3.) hebben geen plaats in de aanpak van osteoporose, omdat de veiligheid op langere termijn niet bekend is.
- Osteoporose bij mannen: voor bepaalde bisfosfonaten (alendronaat, risedronaat, zoledronaat), voor teriparatide en voor denosumab bestaan gegevens over een gunstig effect op de botdensiteit; een beperkt gunstig effect op wervelfracturen is vastgesteld met teriparatide en met de bisfosfonaten.



Het effect op niet-wervelfracturen is voor geen enkele behandeling bewezen.

- Ziekte van Paget.
  - Bij de ziekte van Paget (syn. osteitis deformans) is er enerzijds een te sterke botafbraak en anderzijds een te sterke botopbouw, met als gevolg vervormingen en verdikkingen van het bot. De meeste patiënten hebben geen klachten. De overdreven botactiviteit wordt afgeremd door bisfosfonaten. De plaats van calcitonine (zie 5.6.2.) bij de ziekte van Paget is beperkt tot de situaties waarin een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is en bisfosfonaten niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

### 9.5.1. Calcium

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van osteoporose: in associatie met vitamine D.
- Behandeling van osteoporose: als supplement in associatie met vitamine D en andere botregulerende medicatie.
- Behandeling van calciumdeficiëntie.

#### Contra-indicaties

- Aandoeningen met hypercalciëmie of hypercalciurie (bv. bepaalde maligne aandoeningen en primaire hyperparathyreoïdie).
- Nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale klachten, vooral obstipatie.
- Hypercalciëmie en hypercalciurie, met risico van nierstenen, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses, bij patiënten met nierfalen en bij patiënten die hoge doses vitamine D innemen.
- Er werd een mogelijk verband tussen calciumsuppletie en een verhoogd risico van myocardinfarct gemeld, maar dit werd niet bevestigd [zie *Folia juni 2017*].

#### Interacties

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met thiazidediuretica, teriparatide of vitamine D.
- Verminderde resorptie van bisfosfonaten, chinolonen, tetracyclines, levothyroxine en ijzer door calcium; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.

#### Bijzondere voorzorgen

- Bepaalde chirurgische ingrepen voor obesitas induceren malabsorptie met calciumgebrek.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.
- Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte (zie *Folia mei 2023*).

#### Posologie

- Preventie van botverlies bij ouderen en behandeling van osteoporose: doorgaans supplementen van 0,5 tot 1,2 g elementair calcium per dag (afhankelijk van de dagelijkse inname van zuivelproducten), om te komen tot een totale inname (dieet + supplementen) van 1,5 g elementair calcium per dag, samen met vitamine D (800 IE per dag).
- De vermelde sterkte bij de specialiteiten komt overeen met de hoeveelheid elementair calcium.



### 9.5.2. Bisfosfonaten

Bisfosfonaten zijn inhibitoren van de osteoclastische botresorptie.

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronische behandeling van:
  - postmenopauzale osteoporose: alendronaat, ibandronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - osteoporose bij de man: alendronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - osteoporose door corticosteroiden: alendronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - evolutieve vormen van de ziekte van Paget: risedronaat en zoledronaat.
- Symptomatische behandeling van ernstige hypercalciëmie bij maligniteiten (ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat).
- Preventie van botcomplicaties bij bepaalde gemetastaseerde tumoren: ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat.

#### Contra-indicaties

- Slokdarmafwijkingen.
- Hypocalciëmie.
- Tandabscessen.
- Alendronaat, risidronaat, zoledronaat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Musculoskeletale pijn, hoofdpijn, duizeligheid en asthenie.
- Atypische stressfracturen van het dijbeen; zeer zeldzaam maar het risico neemt toe met de duur van de behandeling [zie *Folia juli 2021*, rubriek Geneesmiddelenbewaking: bisfosfonaten en risico van atypische femurfracturen].
- Bij orale toediening: diarree en andere gastro-intestinale ongemakken; vooral met alendronaat: slokdarmulcera (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Bij intraveneuze toediening: voorbijgaande koorts, rillingen, spierpijn en gewrichtspijn, uveïtis, hypocalciëmie.
- Risico van kaakbeen necrose en in zeldzamere gevallen necrose van de uitwendige gehoorgang, vooral bij intraveneuze toediening of bij een langdurige behandeling (meerdere jaren).
- Zoledronaat: ook vermindering van de nierfunctie na snelle intraveneuze toediening (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), en voorkamerfibrillatie.
- Pamidronaat: ook anemie, trombocytopenie, lymfocytopenie, hypertensie, acute nierinsufficiëntie.

#### Interacties

- Verminderde resorptie van bisfosfonaten bij inname van voedsel, calcium, ijzer, antacida, of magnesiumbevattende middelen zoals voedingssupplementen. Afhankelijk van het gebruikte bisfosfonaat varieert in de SKP de aanbevolen tijdsduur tussen de (orale) inname van bisfosfonaat en de inname van voedsel of geneesmiddelen en supplementen van 30 tot 60 minuten (zie *Folia december 2023*).

#### Bijzondere voorzorgen

- Voor alle bisfosfonaten is de biologische beschikbaarheid na orale toediening laag; zij moeten nuchter worden ingenomen met (niet-bruisend en calciumarm) water en er moet minstens 30 minuten gewacht worden vooraleer voedsel, drank, een ander geneesmiddel of calcium wordt ingenomen.
- Gezien het risico van slokdarmletsels na orale inname neemt men best de tabletten in met een groot glas



water (minstens 100 ml), wacht men best 1 uur of tot na de inname van voedsel alvorens te gaan liggen, en vermijdt men de tabletten op te zuigen of stuk te bijten.

- In verband met kaakbeenecrose is een preventief tandheelkundig onderzoek aangewezen vóór starten van een bisfosfonaat in hoge (oncologische) dosis, om invasieve tandheelkundige ingrepen tijdens de behandeling te vermijden.
- Zeker bij ongewone doseringsschemata (bv. wekelijks, maandelijks of jaarlijks) is het belangrijk te zorgen dat de patiënt de doseringsinstructies goed begrijpt.
- Gezien het risico van hypocalciëmie bij intraveneuze toediening moeten eventuele tekorten aan vitamine D en calcium vooraf worden gecorrigeerd.
- Zoledronaat: gezien het risico van acute nierinsufficiëntie moet de intraveneuze toediening gebeuren over minstens 15 minuten, na controle van de nierfunctie en voldoende hydratatie, zeker bij patiënten die diuretica gebruiken.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.

### **Toediening en posologie**

- Enkel voor de indicaties osteoporose en ziekte van Paget worden hieronder de doses vermeld.

#### **9.5.3. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren**

Raloxifeen heeft een agonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het skelet en de lever, en een antagonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel en het endometrium. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren die gebruikt worden in andere indicaties worden elders besproken (tamoxifen in 13.5.1.; clomifeen in 6.5.1.).

#### **Plaatsbepaling**

- Raloxifeen heeft in het kader van postmenopauzale osteoporose een beperkte plaats. Er is een daling van de incidentie van wervelfracturen aangetoond bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar er was geen effect op heupfracturen.
- Bij patiënten met een hoog risico op borstkanker tonen gecontroleerde studies een beschermend effect van raloxifeen t.o.v. borstcarcinoom [zie *Folia juli 2021*]. Preventie van borstcarcinoom wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van raloxifeen.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose (in combinatie met calcium en vitamine D).

#### **Contra-indicaties**

- Veneuze trombo-embolie.
- Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

#### **Ongewenste effecten**

- Warmte-opwellingen, griepig beeld, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten: frequent.
- Kuitkrampen, enkeloedeem.
- Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident; hypertensie.

#### **9.5.4. Teriparatide**

Teriparatide is het recombinante parathyroïdhormoon.

#### **Plaatsbepaling**

- Teriparatide had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op niet-



wervelfracturen. Wegens optreden van osteosarcoom bij ratten wordt het maximum 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij hoogrisicopatiënten en na falen van bisfosfonaattherapie. Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Ernstige postmenopauzale osteoporose bij falen van de andere middelen.
- Osteoporose bij de man.
- Osteoporose bij chronische behandeling met corticosteroiden bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico van fracturen.

### **Contra-indicaties**

- Hypercalciëmie.
- Botmetastasen, ziekte van Paget, hyperparathyreoïdie, vroegere radiotherapie van het skelet.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Moeheid, hoofdpijn, duizeligheid.
- Nausea, braken, gastro-oesofageale reflux.
- Anemie, palpitaties, hypotensie, dyspneu, precordialgie.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (pijn, zwelling, erytheem, lichte bloeding).

### **Interacties**

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met calcium.

### **Bijzondere voorzorgen**

- De behandelingsduur mag maximaal 24 maanden bedragen aangezien na langdurige toediening van teriparatide bij de rat osteosarcomen werden vastgesteld.

## **9.5.5. Monoklonale antilichamen bij osteoporose**

### **9.5.5.1. Denosumab**

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam tegen RANKL (*Receptor Activator of Nuclear K Ligand*); het vermindert de botresorptie door het blokkeren van de osteoclastenactiviteit.

### **Plaatsbepaling**

- Er werd in één grote studie met denosumab, ten opzichte van placebo, een vermindering van de incidentie van wervelfracturen en van niet-wervelfracturen, waaronder heupfracturen, gezien bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Vergelijkende gegevens met andere osteoporosegeneesmiddelen omtrent het fractuurrisico ontbreken echter. Denosumab kan een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden.
- *Zie ook Folia januari 2017.*

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Prolia®:
  - Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en mannen met hoog fractuurrisico.
  - Behandeling van osteoporose gerelateerd aan hormoonablatietherapie bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen.
  - Behandeling van botverlies door langdurige systemische behandeling met corticosteroiden bij volwassenen met verhoogd risico van fracturen.





- Xgeva®:
  - Preventie van botcomplicaties bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken.
  - Behandeling van sommige vormen van reusceltumoren van het bot.

### **Contra-indicaties**

- Hypocalciëmie.

### **Ongewenste effecten**

- **Snel** verlies van botdensiteit bij het stopzetten van denosumab.
- Musculoskeletale pijn, pijn in de extremiteiten (zeer vaak).
- Gastro-intestinale klachten.
- Rash.
- Hypocalciëmie (soms fataal).
- Risico van kaakbeenecrose en een gerapporteerde casus van necrose van de uitwendige gehoorgang, vooral bij intraveneuze toediening.
- Atypische stressfracturen van het dijbeen, zelden.
- Infecties van de huid (zelden cellulitis), de luchtwegen en de urinewegen.
- Endocarditis.
- Risico van kanker op lange termijn is niet uit te sluiten.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Een adequate inname van calcium en vitamine D moet verzekerd worden.
- Vóór starten van de behandeling wordt een preventief tandheelkundig onderzoek aanbevolen (wegens het risico van kaakbeenecrose), zeker bij gebruik van hoge doses.
- Om het risico van hypocalciëmie en kaakbeenecrose door denosumab in het kader van osteoporose te beperken werden door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) een aantal risicobeperkende maatregelen genomen [zie *Folia januari 2017*].
- Na stoppen van denosumab is rebound osteoporose met wervelfracturen vastgesteld. Overschakelen naar een bisfosfonaat wordt daarbij vaak voorgesteld. Verder onderzoek naar de gevolgen van dit rebound-fenomeen is noodzakelijk.
- Patiënten met ernstig nierfalen en dialyse lopen een zeer hoog risico op ernstige hypocalciëmie.

### **Posologie**

- Osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij de man: 60 mg in 1 subcutane inspuiting om de 6 maanden.

#### **9.5.5.2. Romosozumab**

Romosozumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat sclerostine, aangemaakt door de osteocyten, remt, en zo de botvorming en de productie van botmatrix doet toenemen.

### **Plaatsbepaling**

- Romosozumab verhoogt de botmineraaldichtheid (BMD) en verlaagt het risico op wervelfracturen en klinische fracturen. Het bleek werkzamer dan alendronaat om wervelfracturen en klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) te voorkomen. De veiligheidsgegevens zijn echter verontrustend wegens de verhoogde risico's van ernstige cardiovasculaire events en overlijden in sommige studies.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico.



## Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA.
- Hypocalciëmie.

## Ongewenste effecten

- Rinofaryngitis, sinusitis.
- Gewrichtspijnen, spierspasmen.
- Hoofdpijn.
- CVA.
- Myocardinfarct.
- Cataract.
- Hypocalciëmie.
- Ernstige ongewenste effecten ter hoogte van het bot (kaakbeenecrose, atypische femurfractuur) werden gemeld.

## Bijzondere voorzorgen

- Tekenen en symptomen van hypocalciëmie moeten worden bewaakt. De patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling voldoende calcium- en vitamine D-supplementen krijgen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet het calciumgehalte gecontroleerd worden.
- **In de studies werd een toename van het aantal ernstige cardiovasculaire events (myocardinfarct en CVA) waargenomen bij de patiënten behandeld met romosozumab.** Sommige studies lijken te wijzen op een toename van het risico op overlijden bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarom vraagt het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) een nauwe opvolging in het kader van geneesmiddelenbewaking.
- Wegens het risico van kaakbeenecrose, wordt een tandheelkundig onderzoek vóór het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling aanbevolen.
- Na een behandelingsduur van 12 maanden is het aangeraden over te schakelen op een andere behandeling tegen botresorptie teneinde het bekomen voordeel met romosozumab te bestendigen.

## 9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

### Plaatsbepaling

- Dibotermine alfa is een botweefselinducerend eiwit gebruikt bij orthopedische ingrepen.
- Sferoiden van autologe chondrocyten zijn aggregaten van chondrocyten die genomen zijn bij de patiënt door arthroscopie, ex vivo vermeerderd, en dan opnieuw geïmplantéerd. Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor artrose van de knie.



## 10. Zenuwstelsel

- 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica
- 10.2. Antipsychotica
- 10.3. Antidepressiva
- 10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie
- 10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid
- 10.6. Antiparkinsonmiddelen
- 10.7. Anti-epileptica
- 10.8. Middelen bij spasticiteit
- 10.9. Antimigrainemiddelen
- 10.10. Cholinesterase-inhibitoren
- 10.11. Anti-Alzheimermiddelen
- 10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington
- 10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)
- 10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)

### 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica

In dit hoofdstuk worden beschreven:

- benzodiazepines
- middelen verwant aan de benzodiazepines (*Z-drugs*)
- melatonine
- middelen op basis van planten.

Ook sommige antidepressiva (*zie 10.3.*) en anti-epileptica (*zie 10.7.*) worden gebruikt bij angststoornissen. Het gebruik van sederende anti-histaminica (*zie 12.4.1.*) bij angststoornissen is weinig onderbouwd, er zijn veel ongewenste effecten mogelijk, de risico-batenverhouding is dus zeer betwistbaar.

Sommige antidepressiva (*zie 10.3.*) en antipsychotica (*zie 10.2.*) worden ook *off-label* en zonder veel wetenschappelijke argumenten gebruikt bij slapeloosheid. Het gebruik van sederende anti-histaminica (*zie 12.4.1.*) bij slapeloosheid is weinig onderbouwd, er zijn veel ongewenste effecten mogelijk, de risico-batenverhouding is dus zeer betwistbaar.

#### Plaatsbepaling

- Benzodiazepines zijn werkzaam als sedativum, hypnoticum of anxiolyticum en weinig toxisch bij overdosering. Bepaalde benzodiazepines worden gebruikt bij epilepsie, *zie 10.1.1.*
- Vanwege de ongewenste effecten, het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken) en het risico van misbruik moet men de indicaties van de benzodiazepines en van de *Z-drugs* strikt stellen, de dosis zo laag mogelijk houden en de duur van de behandeling al bij de therapiestart beperken.
- Slapeloosheid
  - Zie de Belgische richtlijn *Aanpak van slaapklasten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn* en *Folia juni 2019* voor meer details over de vermelde adviezen.
  - Bij slapeloosheid dienen eerst de oorzakelijke factoren aangepakt te worden. Wanneer geen oorzaak (bv. een onderliggende aandoening) gevonden wordt, is een niet-medicamenteuze aanpak te verkiezen. Indien toch een hypnoticum voorgeschreven wordt, gebruikt men het zo kort mogelijk (maximaal 1 week). Het is belangrijk reeds bij de aanvang van de behandeling een tentatieve stopdatum te voorzien.
  - De stoffen verwant aan de benzodiazepines, de zogenaamde “*Z-drugs*”, hebben geen voordelen ten opzichte van de benzodiazepines in termen van doeltreffendheid of veiligheid: ze kunnen eveneens



- aanleiding geven tot residuele effecten (*'hangover'*), afhankelijkheid en misbruik.
- Gezien hun ongewenste effecten zijn de benzodiazepines en de Z-drugs extra problematisch in de aanpak van slapeloosheid bij ouderen.
  - Voor *Valeriana officinalis* (valeriaan) bestaat er beperkte evidentie voor een hypnotisch effect van het extract uit de wortel. Er zijn geen gegevens over langetermijnveiligheid. Voor de andere geneesmiddelen op basis van planten bestaan onvoldoende gegevens over doeltreffendheid. Het gaat over "traditioneel gebruik" [zie *Folia april 2011*].
  - Melatonine is voor de aanpak van slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar enkel als langwerkend preparaat beschikbaar in België. Kortwerkend melatonine is beschikbaar voor jetlag en lijkt de symptomen vermoeidheid en agitatie te verbeteren, maar niet de slaap. Het effect en de veiligheid op lange termijn zijn onbekend.
  - Omwille van hun sederend effect worden antidepressiva zoals trazodon, mianserine en mirtazapine (zie 10.3.) regelmatig gebruikt bij slapeloosheid buiten de context van depressie of angst. Er is echter nauwelijks onderzoek over hun exacte plaats en veiligheid (bv. ongewenste effecten zoals *'hangover'*) in deze indicatie. De beschikbare studies zijn vaak van onvoldoende kwaliteit en bekijken enkel effecten op korte termijn. Er is geen bewijs van een gunstiger veiligheidsprofiel in vergelijking met slaapmiddelen. Slapeloosheid is niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de antidepressiva.
  - Gebruik van antipsychotica (zie 10.2.) bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychiatrische stoornissen is niet wetenschappelijk onderbouwd. Slapeloosheid is niet als indicatie vermeld in de SKP's van de antipsychotica. Van de antipsychotica heeft alleen sulpiride in een lage dosis angst als indicatie, maar dit is niet wetenschappelijk onderbouwd.
  - Angststoornissen
    - Bij angststoornissen is verdere exploratie belangrijk. Bij de meeste vormen van angst verdient niet-medicamenteuze aanpak de voorkeur als eerste stap wegens de doeltreffendheid op lange termijn en de afwezigheid van ongewenste effecten.
    - Medicatie heeft een plaats bij ernstig lijden en disfunctioneren van de patiënt of wanneer de niet-medicamenteuze aanpak faalt.
    - Hoewel benzodiazepines sneller inwerken op de angstsymptomen dan antidepressiva, geven richtlijnen in toenemende mate de voorkeur aan antidepressiva bij angststoornissen. Dit vanwege het snel optreden van afhankelijkheid met benzodiazepines.
    - Indien toch voorgeschreven, moeten benzodiazepines aan een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk voorgeschreven worden, vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken).
    - De plaats van het anti-epilepticum pregabaline (zie 10.7.2.3.) bij ernstige veralgemeende angststoornissen is beperkt, vanwege veel ongewenste effecten en het risico van misbruik [zie *Folia december 2021*].
    - Voor *Lavandula angustifolia* (lavendel) bestaat er beperkte evidentie voor een anxiolytisch effect van de vluchtige olie uit de bloemtoppen. Er zijn geen gegevens over langetermijnveiligheid.
    - *Rhodiola rosea* heeft als therapeutische indicatie verlichting van mentale en fysieke symptomen van stress en overbelasting. Het is een middel voor "traditioneel gebruik" [zie *Folia april 2011*], waarvan de werkzaamheid onvoldoende bewezen is [zie *Folia augustus 2021*].
  - Depressie: benzodiazepines kunnen volgens de Belgische richtlijn Depressie [zie *Folia juli 2018*] in uitzonderlijke gevallen gedurende korte tijd worden toegediend bij de opstart van een behandeling met antidepressiva.

### 10.1.1. Benzodiazepines

Tabel 10a. Werkingsduur en omschakelingstabel benzodiazepines en Z-drugs



Stofnaam	Werkingsduur	Voorbeelddosis	Equivalente diazepam dosis	Omrekenfactor
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazepam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UK	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazepaat	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazepam	ML	5 mg	10 mg	x 2
diazepam	L	10 mg	10 mg	x 1
ethylloflazepaat	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazepam	K	1 mg	10 mg	x 10
flurazepam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	K	1 mg	10 mg	x 10
lorazepam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormetazepam	K	1 mg	10 mg	x 10
nitrazepam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazepam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazepam	K	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazepam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UK	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	K	10 mg	10 mg	x 1
zopiclon	K	7,5 mg	10 mg	x 1,33

T1/2 = halfwaardetijd van het product en zijn actieve metabolieten

UK = ultrakortwerkend (T1/2 < 5 uur)

K = kortwerkend (T1/2 5 tot 10 uur)

ML = middellangwerkend (T1/2 10 tot 20 uur)

L = langwerkend T1/2 > 20 uur

Bron: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, SKP

## Plaatsbepaling

- Zie 10.1.
- Er bestaan tussen de verschillende benzodiazepines geen klinisch relevante verschillen voor wat betreft hun hypnotische, sedatieve, anxiolytische of spierrelaxerende eigenschappen; dit is alleen een kwestie van dosis en farmacokinetische eigenschappen.
- Farmacokinetische eigenschappen zoals de halfwaardetijd en het al of niet vormen van actieve metabolieten kunnen de duur van de effecten beïnvloeden. Klassiek onderscheidt men kortwerkende (halfwaardetijd, T1/2, minder dan 10 uur), middellangwerkende (T1/2 10-20 uur) en langwerkende benzodiazepines (T1/2 > 20 uur); zie tabel 10a. In verschillende bronnen wordt eenzelfde product soms in een verschillende categorie geplaatst en een andere T1/2 gemeld.



- Als hypnoticum hebben middellangwerkende of kortwerkende benzodiazepines de meest geschikte farmacokinetiek kiezen, voor gebruik bij angst de middelen met middellange of lange werkingsduur. Hoewel flunitrazepam een kortwerkend benzodiazepine is, is het niet geschikt als hypnoticum (zie verder).
- Benzodiazepines worden ook gebruikt (voor sommige specialiteiten off-label) bij acute alcoholontwenning (zie 10.5.1).
- Bepaalde benzodiazepines worden gebruikt bij epilepsie.
  - Behandeling van langdurige (> 5 minuten) of repetitieve tonisch-clonische convulsies:
    - Indien reanimatiemateriaal voorhanden is: trage intraveneuze toediening van een benzodiazepine: lorazepam (*off-label*), diazepam of midazolam.
    - Aanpak in de eerste lijn zowel bij kinderen als volwassenen: intramusculair midazolam. Alternatieven zijn: midazolam buccaal (ampullen *off-label* of – tot leeftijd van 18 jaar – buccale oplossing in voorgevulde spuit) of diazepam rectaal (bij kleine kinderen, liefst via rectiole). [zie Inl.7.2.; WOREL-Richtlijn; Folia september 2015 en Folia juni 2016].
  - Clonazepam, clobazam, nitrazepam en (*off-label*) clorazepaat worden soms gebruikt als onderhoudsbehandeling van epilepsie.
  - Convulsies en epilepsie worden niet steeds als indicatie vermeld in de SKP van deze benzodiazepines. De indicatie “*status epilepticus*” wordt enkel in de SKP van diazepam vermeld.
- Midazolam wordt ook gebruikt in de anesthesie (zie 18.1.5.) en voor palliatieve sedatie (indicatie niet vermeld in de SKP).
- Flunitrazepam is een “geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdovende middelen” (zie Inl.2.2.8.). Het wordt door bepaalde toxicomanen misbruikt, en waakzaamheid en voorzichtigheid bij het voorschrijven en afleveren ervan is geboden. Het wordt soms ook gebruikt voor criminele doeleinden (“*date rape drug*”).
- Bij acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, wordt een middellangwerkend benzodiazepine zoals lorazepam aangeraden in richtlijnen, ook al zijn hierover zeer weinig studies.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Slapeloosheid.
- Angst.
- Spasticiteit, dystonie, myoclonieën.
- Epilepsie.
- Anesthesie/premedicatie (diazepam, lorazepam).

### Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Onbehandeld obstructief slaapapneusyndroom.
- Voor de meeste benzodiazepines wordt ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie in de SKP vermeld.
- Clorazepaat: ernstige nierinsufficiëntie.

### Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, slaperigheid, geheugen- en concentratiestoornissen, negatief effect op de rijvaardigheid, afname REM-slaap en diepe slaap.
- Verwardheid, vooral bij ouderen.
- Residueel effect overdag (*hangover*) bij gebruik als hypnoticum.
- Paradoxe reacties vooral bij ouderen en kinderen, met toegenomen slapeloosheid, angst en zelfs agitatie en agressiviteit.
- Psychische en fysieke afhankelijkheid na 1 tot 2 weken inname.
- De gewenste effecten en sommige ongewenste effecten verminderen na 1 tot 2 weken inname



(tolerantie).

- Dervingsverschijnselen bij stoppen: angst, slapeloosheid, perceptiestoornissen gaande tot fobieën, manische reacties en andere psychotische verschijnselen, zelden convulsies.
- Acute intoxicaties leiden zelden tot ademhalingsdepressie. Gewoonlijk is er geen dodelijke afloop tenzij tegelijkertijd alcohol of andere centraal deprimerende farmaca zijn ingenomen of bij bestaan van een onderliggende pathologie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - Benzodiazepines en verwante middelen (Z-drugs): het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (onvoldoende en tegenstrijdige informatie). Abrupt onderbreken van een benzodiazepine of Z-drug omwille van zwangerschap is formeel af te raden (risico van onttrekkingsverschijnselen bij de moeder).
  - Eerste trimester van de zwangerschap: er zijn geen eenduidige aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen. Recente gegevens signaleren mogelijk een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
  - **Perinatale periode: respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, braken, diarree, convulsies, hard huilen).**
  - Het niet behandelen van ernstige angststoornissen, agitatie of slapeloosheid kan nadelige gevolgen hebben voor moeder en kind. Indien tijdens de zwangerschap toch een hypnoticum of anxiolyticum wordt gegeven, gaat de voorkeur naar producten met korte werkingsduur waarmee ruime ervaring is opgedaan (bv oxazepam bij angst, een Z-drug bij slapeloosheid), aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo beperkt mogelijke periode. Onze bronnen (*zie Inl.2.1.5.*) raden oxazepam aan bij angst en een Z-drug bij slapeloosheid.
- **Borstvoeding:** De gegevens over gebruik van kort/middellangwerkende benzodiazepines tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Men dient evenwel steeds alert te zijn voor ongewenste effecten bij het kind (o.a. sedatie, moeilijkheden bij het drinken).

## Interacties

- Toegenomen sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Ademhalingsdepressie, coma en overlijden bij combineren van opioïden met benzodiazepines (of Z-drugs) of met andere sederende middelen (met inbegrip van alcohol) [*zie Folia januari 2019*].
- Alprazolam, clobazam, flurazepam, midazolam en triazolam zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Clonazepam is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Diazepam is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de *hangover* met benzodiazepines kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [*zie Folia oktober 2014*] of bij bepaalde risicovolle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.
- Overdreven en langdurige sedatie kan optreden, vooral met hoge doses of langwerkende benzodiazepines, bij ouderen (risico van anterograde amnesie, valrisico met heupfractuur), bij bestaan van leveraandoeningen, en bij gelijktijdig gebruik van andere sederende medicatie of alcohol. Het gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opiaten kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden.
- Bij buccale toediening van midazolam in het kader van langdurige convulsies bij kinderen, moet de dosis langzaam toegediend worden in de ruimte tussen het tandvlees en de wang bij een patiënt in stabiele zijlig. Er moet op gelet worden dat de oplossing niet ingeslikt of uitgespuwd wordt, en er moet rekening gehouden worden met het risico van aspiratie-pneumonie.



- Bij patiënten met slaapapneusyndroom kunnen de apneusymptomen toenemen.
- In geval van gebruik van benzodiazepines bij epilepsie, zie plaatsbepaling.

## Posologie

- Voor elk benzodiazepine wordt aangegeven of in de SKP slapeloosheid, angst of beide wordt vermeld als indicatie.
- Er bestaan belangrijke individuele verschillen in gevoeligheid voor de sederende effecten van benzodiazepines. Het is daarom aan te raden altijd te starten met lage doses, zeker als er actieve metabolieten gevormd worden zoals bij diazepam of flurazepam.
- Voor ouderen en personen met lever- en nieraandoeningen worden lagere doses gebruikt, vaak de helft van de laagst aanbevolen dosis.
- **Afbouwen van benzodiazepines:**
  - Indien men een langdurige behandeling wenst te onderbreken, zal men de dosis heel geleidelijk afbouwen, bv. met 10 à 20% per week of per 2 weken.
  - Men schakelt eventueel over naar een benzodiazepine met lange halfwaardetijd zoals diazepam (eventueel in magistrale bereiding). De hierna vermelde omschakelingstabel (Tabel 10a.) kan als leidraad worden gebruikt bij een dergelijke overgang; het gaat slechts om benaderende gegevens.
  - Ofwel wordt het reeds gebruikte product langzaam afgebouwd, eventueel in magistrale bereiding.
  - Of overschakelen naar diazepam een betere strategie is dan alleen maar het gebruikte product geleidelijk afbouwen, staat ter discussie, rekening houdende met de lange halfwaardetijd van diazepam en zijn actieve metabolieten. Daarom zal men, zeker bij ouderen, eerder het reeds gebruikte product afbouwen op geleide van de klinische symptomen.

### 10.1.2. Middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-drugs)

Deze middelen verschillen chemisch van de benzodiazepines maar hun werkingsmechanisme is analoog. Ze hebben een korte werkingsduur van 6 tot 8 uur en vormen geen actieve metabolieten.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.1..*
- Deze geneesmiddelen, ook Z-drugs genoemd, zijn hypnotica die geen voordelen hebben boven de benzodiazepines qua doeltreffendheid of veiligheid en ook niet minder afhankelijkheid veroorzaken.
- Gezien hun ongewenste effecten hebben de Z-drugs, zoals de benzodiazepines, volgens de Belgische richtlijn slapeloosheid [*zie Folia juni 2019*] slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van slapeloosheid, zeker bij ouderen.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Slapeloosheid.

#### Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis.*
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Obstructief slaapapneusyndroom.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP). De website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" beoordeelt zolpidem als "onveilig" bij levercirrose (te vermijden).

#### Ongewenste effecten

- Deze van de benzodiazepines (*zie 10.1.1.*), met inbegrip van tolerantie en afhankelijkheid.
- Ook parasomnieën (o.a. slaapwandelen; autorijden, eten en seksuele handelingen tijdens de slaap), amnesie en hallucinaties [*zie Folia december 2019*]. Parasomnieën kunnen reeds optreden bij een lage dosering.





## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - Benzodiazepines en verwante middelen (Z-drugs) zijn af te raden tijdens de zwangerschap.
  - Abrupt onderbreken van een benzodiazepine of Z-drug omwille van zwangerschap is formeel af te raden.
  - Eerste trimester: er zijn geen aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen.
  - **Perinatale periode: respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, ademhalingsstoornissen, braken, diarree, convulsies, hard huilen).**
  - Het niet behandelen van ernstige slapeloosheid kan nadelige gevolgen hebben voor moeder en kind. Indien tijdens de zwangerschap een behandeling nodig wordt geacht, raden onze bronnen (zie *Inl.2.1.5.*) een Z-drug aan bij slapeloosheid, omwille van de korte werkingsduur en de ruime ervaring, dit aan een zo laag mogelijke dosis en gedurende een zo kort mogelijke periode.
- **Borstvoeding:** De gegevens over gebruik van Z-drugs tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Men dient evenwel steeds alert te zijn voor ongewenste effecten bij het kind (o.a. sedatie, moeilijkheden bij het drinken).

## Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Zolpidem is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Zopiclon is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de *hangover* met Z-drugs kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [zie *Folia oktober 2014*] of bij bepaalde risicovolle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.

## Posologie

- Zoals voor de benzodiazepines wordt bij ouderen aangeraden deze producten in een lagere dosis, vaak de helft, voor te schrijven.
- Geleidelijk afbouwen na langdurige behandeling is noodzakelijk, zoals voor de benzodiazepines (zie *10.1.1., rubriek "Dosering"*).

### 10.1.3. Melatonine

#### Plaatsbepaling

- Zie *10.1. en Folia januari 2014.*
- De plaats van melatonine bij slaapstoornissen is onvoldoende onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek.
- Voor het preparaat met verlengde vrijstelling kan slechts beperkte winst aangetoond worden op de slaap in gecontroleerde studies bij personen ouder dan 55 jaar.
- Enkele studies met preparaten met normale (niet-gereguleerde) afgifte tonen een gunstig effect op de moeheid en agitatie bij jetlag. Ook bij slapeloosheid door nachtarbeid is een beperkt gunstig effect gevonden.
- Melatonine wordt soms gebruikt bij kinderen met slaapstoornissen, maar dit is *off-label* voor de geneesmiddelen op basis van melatonine [zie *Folia oktober 2022*]. Er is enige evidentie voor de werkzaamheid bij kinderen met autisme en slaapstoornissen.
- Er worden ook voedingssupplementen met melatonine gebruikt; voor deze supplementen bestaat geen zekerheid over de kwaliteit, en is de dosis vaak lager dan deze die in studies werd gebruikt. Er is weinig geweten over de werkzaamheid en veiligheid van melatonine bij kinderen [zie *Folia april 2021*].



- Er zijn nauwelijks gegevens over de doeltreffendheid en het veiligheidsprofiel van melatonine op lange termijn, deels omdat een systeem van geneesmiddelenbewaking ontbreekt voor de talrijke voedingssupplementen met melatonine die op de markt zijn.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Preparaat met vertraagde vrijstelling: slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar.
- Preparaat met normale afgifte: *jetlag* bij volwassenen.

### **Ongewenste effecten**

- Psychomotorische hyperactiviteit, nachtmerries, duizeligheid, overmatige slaperigheid, hypertensie, buikpijn [zie *Folia april 2019*].
- Melatonine kan bij patiënten met epilepsie de frequentie van convulsies verhogen.
- Er zijn meldingen van exacerbatie van auto-immuunziekte bij patiënten die melatonine namen.
- Of er tolerantie optreedt t.o.v. de effecten van melatonine is onduidelijk.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Melatonine is te vermijden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wegens ontbrekende evidentie omtrent de veiligheid.

### **Interacties**

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Melatonine is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

### **Bijzondere voorzorgen**

- Preparaat met normale afgifte: te nemen op afstand van de maaltijden (minimum 2u voor of na de maaltijd, 3u bij patiënten met diabetes).

## **10.1.4. Middelen op basis van planten**

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 10.1.*

### **Ongewenste effecten**

- Er zijn slechts weinig gegevens over de veiligheid van deze middelen.
- Lavendel en valeriaan: gastro-intestinale klachten.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- De hieronder vermelde geneesmiddelen zijn te vermijden tijdens de zwangerschap wegens onduidelijkheid omtrent hun veiligheid.

### **Interacties**

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

## **10.2. Antipsychotica**

Voor alle antipsychotica kunnen zowel het therapeutisch effect als de ongewenste effecten voor een groot deel uitgelegd worden door antagonisme t.h.v. centrale en perifere dopaminereceptoren.

De antipsychotica (neuroleptica) worden hier als volgt geklasseerd:

- fenothiazinen en thioxanthenen
- butyrofenonen en difenylpiperidinen



- benzamides
- atypische antipsychotica.

## Plaatsbepaling

- Bij de keuze van het antipsychoticum spelen factoren zoals individuele respons, ongewenste effecten, therapietrouw en kostprijs een belangrijke rol. Antipsychotica verschillen onderling qua doeltreffendheid (effect op de positieve, negatieve of depressieve symptomen van schizofrenie) en qua risicoprofiel (extrapiramidale en anticholinerge effecten, gewichtstoename, sedatie).
- Er zijn geen eenduidige criteria om “klassieke” antipsychotica te onderscheiden van “atypische” antipsychotica (zie 10.2.4.). De werkzaamheid en ongewenste effecten van de klassieke antipsychotica aan lage dosis zijn vergelijkbaar met deze van de atypische antipsychotica aan standaarddosis. Met de atypische antipsychotica zijn er minder extrapiramidale effecten, maar vaker metabole effecten.
- *Schizofrenie*
  - Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie, en een onderhoudsbehandeling vermindert de kans op herval [zie Folia december 2022].
  - Alle antipsychotica zijn werkzaam op de positieve symptomen van schizofrenie (o.a. wanen, hallucinaties, verwardheid in gedrag en denken). Er blijven vragen over het effect van antipsychotica op de negatieve symptomen (apathie, weinig belangstelling voor contacten), op het sociale functioneren of op de cognitieve stoornissen. Clozapine heeft mogelijk een meerwaarde i.v.m. de negatieve symptomen bij patiënten met schizofrenie, maar moet omwille van de hematologische en cardiale toxiciteit worden voorbehouden voor therapieresistente schizofrenie en onder strikt medisch toezicht.
- *Acute verwardheid buiten de context van dementie*
  - Bij acute verwardheid zal eerst een mogelijke oorzakelijke factor gezocht worden.
  - Over acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, bestaan er zeer weinig studies. De therapeutische opties zijn een middellangwerkend benzodiazepine zoals lorazepam of een antipsychoticum. Benzodiazepines hebben een veiliger risicoprofiel dan antipsychotica.
  - In een psychotische context of bij delirium maakt de agitatie deel uit van het ziektebeeld en worden antipsychotica gebruikt.
- *Gedragsstoornissen bij dementie*
  - *Zie Transparantiefiche “Dementie”.*
  - Bij gedragsstoornissen bij dementie zal eerst een mogelijke uitlokkende factor gezocht worden, vaak een reversibele factor zoals constipatie, infectie, co-medicatie.
  - Antipsychotica hebben in het kader van gedragsstoornissen bij dementie een negatieve risico-baten balans, zelfs indien er een psychotische component is. De werkzaamheid is heel beperkt. Bij patiënten met dementie is voor de verschillende klassen van antipsychotica een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en plots overlijden vastgesteld [zie Folia juni 2009]. Indien toch gebruikt, moeten de behandelingsduur zo kort mogelijk en de dosis zo laag mogelijk gehouden worden, en de noodzaak voor het voortzetten van de behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd. Bij de aanvang van de behandeling dient een tentatieve stopdatum te worden voorzien binnen de 3 maanden. Bij verbetering van de gedragsstoornissen dient het antipsychoticum geleidelijk afgebouwd te worden.
- *Acute verwardheid en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson*: de plaats van de antipsychotica is beperkt en er is een risico van verergering van het Parkinsonisme. In de eerste plaats dient de antiparkinsonbehandeling opnieuw geëvalueerd te worden. In deze populatie zijn voor clozapine verschillende studies uitgevoerd. De indicatie psychose bij de ziekte van Parkinson is opgenomen in de SKP. Het kan gebruikt worden in die indicatie mits de nodige voorzorgsmaatregelen.
- *Acute alcoholontwenning*: zie 10.5.1..
- *Bipolaire stoornissen*: zie 10.3.8.



- *Depressie*: de evidentie over het gebruik van antipsychotica als aanvullende therapie bij depressie beperkt zich tot therapieresistente depressie in de tweede lijn of bipolaire stoornissen. Het toevoegen van antipsychotica gaat gepaard met meer ongewenste effecten en er is onduidelijkheid over de risicobatenbalans bij langdurige inname (zie 10.3.). Bij de meeste antipsychotica is (unipolaire) depressie niet opgenomen als indicatie in de SKP.
- *Slapeloosheid en angst*: Gebruik van antipsychotica (zie 10.2.) bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychiatrische stoornissen is niet wetenschappelijk onderbouwd. Slapeloosheid is niet als indicatie vermeld in de SKP's van de antipsychotica. Van de antipsychotica heeft alleen sulpiride in een lage dosis angst als indicatie maar dit is niet wetenschappelijk onderbouwd.
- *Persoonlijke stoornissen*: het gebruik van antipsychotica is weinig onderbouwd (niet als indicatie vermeld in de SKP's).
- Sommige antipsychotica worden aangewend als anti-emetica, bij persisterende hik, bij chorea van Huntington en bij syndroom van Gilles de la Tourette [zie Folia juli 2011].

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Schizofrenie en andere psychotische ziektebeelden met hallucinaties, delirium en psychomotorische agitatie.
- Agressiviteit en ernstige agitatie, bv. bij dementie (enkel bij risperidon en haloperidol), alcoholafhankelijkheid en mentale retardatie.
- Manische episoden bij bipolaire stoornissen.

### Contra-indicaties

- Bewustzijnsstoornissen, coma.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), zeker bij parenteraal gebruik en bij gebruik van hoge doses, en vooral voor volgende antipsychotica: droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol.

### Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, orthostatische hypotensie, vallen en seksuele stoornissen (frequent: libidoverlies, erectiestoornissen, ejaculatiestoornissen; zelden: priapisme) [zie Folia oktober 2021].
- Vroegtijdige extrapiramidale symptomen zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme; deze zijn dosisafhankelijk.
  - Dystonie: frequenter bij jongere patiënten, in het bijzonder kinderen en adolescenten.
  - Extrapiramidale symptomen: frequenter bij ouderen. Het risico is lager voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica.
  - Maatregelen bij vroegtijdige symptomen: stoppen van de behandeling of reductie van de dosering, of eventueel éénmalige of kortstondige toediening van een anticholinergicum. Acathisie reageert dikwijls weinig op de toediening van een anticholinergicum. Chronisch gebruik van anticholinergica zou tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren. Er is in België geen anticholinergicum voor parenteraal gebruik bij acute dystonie beschikbaar.
- Tardieve dyskinesieën, soms irreversibel, bij chronische toediening.
  - Ze zijn vooral gekenmerkt door onwillekeurige orofaciale en axiale bewegingen.
  - Ze treden op met alle antipsychotica, vooral aan hoge dosis, maar het risico is het laagst voor clozapine en is waarschijnlijk ook lager met de andere atypische antipsychotica dan met de klassieke antipsychotica.
- Verlagen van de convulsiedrempel: vooral met clozapine.
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme bij man en vrouw met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie.
- Metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie, bij chronisch gebruik van alle antipsychotica maar vooral van clozapine en olanzapine (zie rubriek "Bijzondere



voorzorgen”).

- Verhoogd risico van diepe veneuze trombose en longembolus (vooral met clozapine en olanzapine).
- Anticholinerge ongewenste effecten, vooral met fenothiazinen, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide en risperidon (zie *Inl.6.2.3.*).
- **Verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en mortaliteit bij ouderen met dementie** (zie rubriek “Plaatsbepaling”).
- Cognitieve achteruitgang bij langdurig gebruik bij patiënten met ziekte van Alzheimer.
- **Risico van plotse cardiale dood, waarschijnlijk ten gevolge van ventrikularitmieën veroorzaakt door verlenging van het QT-interval.** Verlenging van het QT-interval is beschreven met meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol. Vooral parenteraal gebruik en gebruik van hoge doses kunnen leiden tot *torsades de pointes*, zeker in aanwezigheid van risicofactoren (voor deze risicofactoren, zie *Inl.6.2.2.*).
- **Maligne antipsychoticasyndroom** (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd) (zie *Inl.6.2.5.*).
- **Bij parenteraal gebruik: cardiorespiratoire depressie die fataal kan verlopen;** monitoring van de vitale parameters is aangewezen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het niet behandelen van ernstige psychotische symptomen tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind; toch dienen antipsychotica zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.
- Eerste trimester: met een aantal antipsychotica (haloperidol, aripiprazol, olanzapine, quetiapine) is ruime ervaring opgedaan, zonder duidelijke aanwijzingen van een teratogeen effect. Voor de andere middelen laten de gegevens geen risicobeoordeling toe.
- Derde trimester en periode van borstvoeding: het gebruik van antipsychotica door de moeder kan bij het kind een risico geven van extrapiramidale symptomen, van sedatie en, vooral met de fenothiazinen, van anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritme stoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie).

## Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Verhoogd risico van anticholinerge effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerge eigenschappen (zie *Inl.6.2.3.*).
- Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen bij associëren met SSRI's, gastroprokinetica of cholinesterase-inhibitoren.
- Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen en neurotoxiciteit bij associëren met lithium.
- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies veroorzaken (zie *Inl.6.2.8.*).
- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.
- Verminderd effect van cholinesterase-inhibitoren.

## Bijzondere voorzorgen

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.



## Toediening en posologie

- Vanwege het risico op ernstige ongewenste effecten wordt de dosis best zo laag mogelijk gehouden en de behandelingsduur zo kort mogelijk, vooral bij ouderen.
- De dosering die hier gegeven wordt, is alleen als leidraad bedoeld, en moet individueel aangepast worden, op basis van het klinisch antwoord, het optreden van extrapiramidale ongewenste effecten en de graad van sedatie.
- Bij ouderen is het vaak veiliger te starten met lagere doses dan de in de SKP laagst aanbevolen dosis.
- Bij langdurige behandeling moet, om het risico van tardieve dyskinesie te verminderen, gezocht worden naar de minimale doeltreffende dosis.
- Onttrekkingsverschijnselen werden beschreven bij plots stoppen van antipsychotica (o.a. gastro-intestinale last, agitatie, angst, dyskinesie, acathisie), maar evidentie van goede kwaliteit ontbreekt. Het lijkt voorzichtig om de behandeling geleidelijk af te bouwen.
- Intramusculaire toediening van depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als “verlengde afgifte”) kan de therapietrouw verbeteren bij chronische behandeling. Anderzijds stimuleert dit geen regelmatige opvolging en kan de langdurige aanwezigheid van het depotpreparaat in het lichaam problemen stellen wanneer ernstige ongewenste effecten optreden [zie *Folia maart 2013, Folia november 2018 en Folia augustus 2022*].

### 10.2.1. Fenothiazinen en thioxanthenen

Fenothiazinen en thioxanthenen zijn farmacodynamisch en therapeutisch sterk gelijkend. Clotiapine is een dibenzothiazepine, met de eigenschappen van de fenothiazines.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 10.2.*

#### Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*
- Prolactine-afhankelijke tumoren.
- Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.2.*; orthostatische hypotensie en sedatie zijn frequent.
- Overgevoeligheid (zeldzaam): leukopenie die meestal reversibel is, cholestatische hepatitis of allergische dermatose.
- Huidpigmentatie en fotosensibiliteit.
- Anticholinerge effecten die voor sommige fenothiazinen meer uitgesproken zijn (*zie Inl.6.2.3.*).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.2.*

#### Interacties

- *Zie 10.2.*



### 10.2.1.1. Fenothiazinen

### 10.2.1.2. Thioxanthenen

### 10.2.1.3. Clotiapine

### 10.2.1.4. Thioxantheen + antidepressivum

#### Plaatsbepaling

- Deze vaste associatie van een antidepressivum en een antipsychoticum heeft als indicatie depressie. Ze wordt vaak *off label* gebruikt als sedativum of bij somatische klachten zonder medische verklaring. Melitracen (een tricyclisch antidepressivum) is als antidepressivum ondergedoseerd. De associatie heeft een negatieve risico-batenverhouding. Men dient rekening te houden met de ongewenste effecten (vooral sedatie en acute en tardieve dystonieën) en interacties van beide bestanddelen.

### 10.2.2. Butyrofenonen en difenylpiperidinen

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 10.2.*

#### Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.2.*; deze middelen geven minder sedatie en minder orthostatische hypotensie dan de fenothiazinen; extrapiramidale verschijnselen zijn frequent.

#### Zwangerschap en borstvoeding, bijzondere voorzorgen, toediening en posologie

- *Zie 10.2.*

#### Interacties

- *Zie 10.2.*
- Haloperidol is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Pimozide en droperidol zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*); droperidol is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

### 10.2.2.1. Butyrofenonen

### 10.2.2.2. Difenylpiperidinen

### 10.2.3. Benzamides

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*
- Sulpiride in lage dosis wordt, zonder veel evidentie, voorgesteld bij depressies en angst, en bij somatische



klachten zonder medische verklaring (indicatie niet opgenomen in de SKP). In hoge doses wordt het gebruikt bij schizofrenie en andere psychotische stoornissen.

- Amisulpride, dat verwant is aan sulpiride, wordt gebruikt bij schizofrenie.
- Tiapride wordt zonder veel evidentie soms gebruikt bij psychomotorische agitatie gedurende alcoholontwenning en bij chorea van Huntington.
- Metoclopramide, een benzamide, heeft geen antipsychotisch effect maar wel bepaalde ongewenste effecten van de antipsychotica; het wordt besproken bij de anti-emetica (zie 3.4.).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie 10.2.

### Contra-indicaties

- Zie 10.2.
- Prolactine-afhankelijke tumoren.

### Ongewenste effecten

- Zie 10.2.; vooral extrapiramidale en endocriene effecten (hyperprolactinemie met gynaecomastie en amenorroe).

### Zwangerschap en borstvoeding, bijzondere voorzorgen, toediening en posologie

- Zie 10.2.

### Interacties

- Zie 10.2.
- Amisulpride is een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.).

## 10.2.4. Atypische antipsychotica

### Plaatsbepaling

- Zie 10.2.
- Aripiprazol, asenapine, cariprazine, clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon en sertindol worden vaak aangeduid als "atypische" antipsychotica. Ook amisulpiride (zie 10.2.3.) wordt vaak tot deze groep gerekend. De atypische antipsychotica zijn geen homogene groep, noch naar hun farmacologische eigenschappen, noch naar werkzaamheid, noch naar ongewenste effecten.
- Clozapine dient, gezien het risico van agranulocytose en cardiale ongewenste effecten, enkel gebruikt te worden bij patiënten met falen van andere antipsychotica of bij acute verwardheid geassocieerd aan de ziekte van Parkinson. Een behandeling met clozapine dient gestart te worden in gespecialiseerd milieu, en nauwgezet opgevolgd. Als clozapine te plots heropgestart wordt na een onderbreking, kunnen cardiale of neurologische ongewenste effecten optreden [zie Folia september 2022].
- Paliperidon is de actieve metabooliet van risperidon, en heeft dezelfde risico-batenverhouding [zie Folia januari 2015].
- Sertindol geeft een groter risico van QT-verlenging dan de andere antipsychotica (zie 10.2.).
- Bepaalde atypische antipsychotica worden, meestal *off label*, ook gebruikt bij agitatie en agressie in het kader van dementie (zie 10.2.). Of ze daarbij werkzamer of veiliger zijn dan de klassieke antipsychotica is niet onderbouwd in goed opgezet onderzoek.
- Aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon hebben ook manische episoden bij bipolaire stoornissen als indicatie in de SKP (zie Folia februari 2014); voor asenapine is dit de enige indicatie in de SKP (zie 10.3.8.). Aripiprazol wordt ook gebruikt als onderhoudsbehandeling om recidieven van manische episoden te voorkomen.





## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 10.2.*

## Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*
- Clozapine (**geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge**): ook hartlijden, neutropenie, agranulocytose, beenmergdepressie, alcoholische of toxische psychose, niet-gecontroleerde epilepsie; ernstige nierinsufficiëntie, acuut leverlijden, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Olanzapine in depotpreparaat (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als “verlengde afgifte”): ook ischemisch hartlijden, ritmestoornissen, hypotensie; ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Sertindol: ernstige leverinsufficiëntie (SKP); hypokaliëmie, of -magnesiëmie; hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie; verlengd QT-interval.

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.2.*
- Zeer frequente metabole ongewenste effecten: gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling), dyslipidemie; hyperglykemie die frequenter optreedt met clozapine en olanzapine dan met andere antipsychotica.
- Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, overmatig eten).
- Cariprazine: ook visuele stoornissen (cataract) en gastro-intestinale stoornissen. Akathisie lijkt zich vaker voor te doen dan met andere antipsychotica.
- **Clozapine (geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge): ook agranulocytose**; anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*).
- Clozapine (en zelden ook quetiapine, risperidon en ziprasidon): **myocarditis (tijdens de eerste behandelingsweken) en cardiomyopathie**.
- Olanzapine met vertraagde afgifte: postinjectiesyndroom met sedatie (van lichte sedatie tot coma), delirium, extrapiramidale symptomen, onduidelijke spraak, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies. Een observatietijd van 3 uur na injectie wordt geadviseerd [*zie Folia november 2018*].
- Quetiapine en clozapine: ook ischemische colitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.2.*

## Interacties

- *Zie 10.2.*
- Clozapine: verhoogd risico van beenmergdepressie bij associëren met andere middelen die het beenmerg deprimeren; toename van het risico van orthostatische hypotensie bij inname van alcohol.
- Asenapine is een substraat van CYP1A2, en inhibitor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Aripiprazol en sertindol zijn substraten van CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Cariprazine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Clozapine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Olanzapine is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Paliperidon is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Quetiapine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Risperidon is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4, en een substraat van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).



## Bijzondere voorzorgen

- Clozapine: regelmatige controle van het bloedbeeld (wekelijks in het begin van de behandeling) en van het ECG.
- Sertindol: voor en tijdens behandeling is ECG-monitoring nodig.

## 10.3. Antidepressiva

De antidepressiva worden onderverdeeld in functie van hun chemische structuur en/of hun werkingsmechanisme. De selectiviteit van het werkingsmechanisme is echter nooit volledig. Deze middelen hebben vaak ook andere indicaties dan depressie.

In dit hoofdstuk wordt volgende indeling gebruikt.

- Selectieve heropnameremmers.
  - Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).
  - Selectieve noradrenaline-heropnameremmers.
- Niet-selectieve heropnameremmers.
  - Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten.
  - Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
  - Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers.
- Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren.
- Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren.
- Vortioxetine.
- Esketamine.
- Sint-janskruid.
- Middelen bij bipolaire stoornissen.

## Plaatsbepaling

- *Depressie*
  - Zie *Belgische richtlijn "depressie bij volwassenen"* en *Folia juli 2018* voor meer details over de vermelde adviezen.
  - Inschatting van de depressie en plaats van antidepressiva
    - Het is belangrijk de ernstige vormen van depressie te onderscheiden van de minder ernstige (navragen van vitale symptomen, inschatten van de lijdensdruk, invloed op het functioneren en het suïciderisico). Het is ook belangrijk depressie in het kader van een bipolaire stoornis te herkennen en een psychotische depressie uit te sluiten.
    - Een patiënt met depressie behandelen, betekent niet dat systematisch een antidepressivum dient voorgeschreven te worden.
    - Bij milde (tot matige) depressie worden niet-medicamenteuze maatregelen aanbevolen, zoals leefstijladviezen en psychologische ondersteuning.
    - Bij (matige tot) ernstige depressie wordt aanbevolen te behandelen met een antidepressivum in combinatie met psychotherapie.
    - Bij de start van een medicamenteuze behandeling is het belangrijk te benadrukken dat de behandeling over verschillende maanden loopt en de patiënt niet abrupt met de medicatie mag stoppen op het einde van de behandelingsperiode (zie ook rubriek "Toediening en dosering").
  - Keuze van het antidepressivum
    - In de eerstelijns gaat de voorkeur uit naar een SSRI of TCA. Andere antidepressiva (o.a. SNRI's, bupropion, monoamineoxidase-inhibitoren) worden niet als eerstelijnskeuzes beschouwd.
    - Het is niet duidelijk in hoeverre de verschillen in werkingsmechanisme van de antidepressiva leiden tot klinisch relevante voor- of nadelen. Er is bijvoorbeeld geen evidentie dat bij depressie de doeltreffendheid van de tricyclische antidepressiva (TCA's) en van de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) verschilt. De keuze zal vooral bepaald worden door comorbiditeit,



eerdere behandeling met antidepressiva, contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties met andere geneesmiddelen, kostprijs en voorkeur van de patiënt.

- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) wordt gebruikt bij depressieve klachten, maar het gebruik bij ernstige depressie of op langere termijn is onvoldoende onderbouwd.
- Evaluatie van de behandeling met antidepressiva
  - Het gunstig effect van de antidepressiva wordt soms pas na twee à acht weken duidelijk, maar de meeste patiënten vertonen reeds de eerste weken beterschap. Een goede respons na de eerste 2 weken is een voorspeller voor succes van de antidepressieve behandeling.
  - Bij goede respons op de combinatietherapie (psychotherapie + antidepressiva) wordt aangeraden deze gedurende minstens 6 maanden na stabilisatie voort te zetten, dit om recidieven te voorkomen. Bij weigering door de patiënt kan in overleg gekozen worden voor ofwel psychotherapie ofwel medicatie. De verschillende opties lijken op lange termijn even doeltreffend maar de combinatie geeft minder kans op herval bij ernstige depressie.
  - Bij onvoldoende respons op het antidepressivum is het aangewezen om psychiatrisch advies in te winnen.
  - Talrijke negatieve studies met antidepressiva werden niet gepubliceerd, wat het moeilijk maakt hun reële waarde in te schatten.
- Kinderen en adolescenten
  - Bij kinderen en adolescenten met depressie is voor geen enkel antidepressivum de doeltreffendheid afdoende bewezen. Vooral bij de start van de behandeling is een verhoogd risico van suïcidegedachten en automutilatie vastgesteld [zie *Folia november 2015*]. Er is onvoldoende geweten over het effect van antidepressiva op de groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling. De meeste gegevens omtrent antidepressiva bij kinderen en adolescenten betreffen fluoxetine. Fluoxetine is het enige antidepressivum waarvoor depressie bij kinderen en adolescenten als indicatie in de SKP wordt vermeld.
  - Er is evidentie dat SSRI's bij jongvolwassenen met depressie het risico van suïcidegedachten verhogen, vooral bij de start van de behandeling; daarom wordt aangeraden te starten met een halve dosis. Het toenemen van suïcidegedachten is voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten. Anderzijds is suïcideneiging in het kader van depressie een indicatie voor gebruik van antidepressiva. Bij overdosering zijn TCA's, meer dan andere antidepressiva, mogelijk fataal en ze moeten met grote omzichtigheid voorgeschreven worden bij belangrijk risico van suicide, zeker bij ambulante patiënten.
- Antipsychotica hebben geen plaats bij de aanpak van depressie in de eerste lijn.
- Depressie met co-morbiditeit
  - Bij bipolaire stoornissen is de plaats van antidepressiva bij depressieve episoden controversieel (zie 10.3.8.). Een depressie in het kader van bipolaire stoornissen moet door een psychiater behandeld worden, gezien het risico van uitlokken van een manische episode bij opstarten van een antidepressivum. Dit risico lijkt groter bij gebruik van TCA's en SNRI's.
  - Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die lijden aan een depressie is de doeltreffendheid van antidepressiva niet voldoende bewezen. Het onderscheid tussen een dementieel en een depressief syndroom moet zorgvuldig gemaakt worden.
  - Bij depressie in het kader van de ziekte van Parkinson is de plaats van antidepressiva onduidelijk wegens het ontbreken van voldoende gecontroleerd onderzoek. Er zijn schaarse positieve gegevens over TCA's, SSRI's en SNRI's.
- *Andere aandoeningen (vermeld als indicatie in sommige SKP's)*
  - Obsessieve compulsieve stoornissen: SSRI's en clomipramine zijn bewezen werkzaam.
  - Paniekstoornissen (ernstige vormen): SSRI's en venlafaxine zijn bewezen werkzaam.
  - Gegeneraliseerde angststoornis (ernstige vormen): SSRI's en SNRI's zijn bewezen werkzaam.
  - Sociale fobie (ernstige vormen): SSRI's, mirtazapine, venlafaxine en de reversibele selectieve MAO-A-inhibitoren zijn bewezen werkzaam.



- Posttraumatische stress: met SSRI's en venlafaxine is een gunstig effect gezien vergelijkbaar met de psychotherapeutische aanpak.
- Bulimia nervosa: fluoxetine, het enige antidepressivum waarvoor bulimia nervosa vermeld wordt als indicatie in de SKP, is het best bestudeerd. Volgens verschillende richtlijnen dient fluoxetine steeds gecombineerd te worden met psychotherapie.
- Preventie van migraine: amitriptyline is bewezen werkzaam (zie 10.9.2); de plaats van SSRI's en venlafaxine is onduidelijk.
- Neuropathische en andere chronische pijnen: vooral de TCA's en duloxetine worden gebruikt (zie 8.1.).
- Premature ejaculatie: de risico-batenverhouding van dapoxetine (indicatie vermeld in de SKP, zie 7.4.) en andere (off-label) gebruikte SSRI's is twijfelachtig [zie Folia januari 2022].
- Bedwateren: imipramine en amitriptyline worden nog uitzonderlijk gebruikt, maar enkel na uitsluiten van organische oorzaken en na falen van de andere maatregelen.
- *Andere aandoeningen (niet vermeld als indicatie in de SKP's)*
  - Slaapstoornissen zonder bewezen depressie: het gebruik van antidepressiva (bv. trazodon, mianserine, mirtazapine) is onvoldoende onderbouwd, en wordt mede door de ongewenste effecten afgeraden in de Belgische richtlijn over slapeloosheid [zie Folia juni 2019].
  - Persoonlijkheidsstoornissen: gebruik van antidepressiva bij persoonlijkheidsstoornissen zonder depressie is niet onderbouwd.
  - Ernstig premenstrueel syndroom: SSRI's zijn bewezen werkzaam en eerste keuze in sommige richtlijnen. Ook venlafaxine en clomipramine zijn bewezen werkzaam.
  - Menopauzale klachten: sommige SSRI's en venlafaxine hebben een bescheiden effect op de warmteopwellingen, maar worden niet aanbevolen vanwege hun ongunstige risicobatenverhouding.
  - Om rookstop te vergemakkelijken worden bupropion (syn. amfebutamon) en nortriptyline gebruikt (zie 10.5.2.).
  - Stressincontinentie bij de vrouw: duloxetine wordt soms gebruikt zonder overtuigend effect (zie 7.1.).

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten specifiek voor elke subklasse worden vermeld in de betreffende rubrieken.
- Frequent seksuele stoornissen (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme); soms zeer lang aanhoudend na het stoppen van een SSRI of een SNRI [zie Folia maart 2020].
- Beven en overmatig zweten.
- Onttrekkingsverschijnselen met bv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapiramidale stoornissen, psychische symptomen en slaapstoornissen, vooral bij plots stoppen of te snelle afbouw van de antidepressiva. Ongeveer de helft van de personen die antidepressiva afbouwen, ervaart onttrekkingsverschijnselen. Deze zijn vaak ernstig en kunnen meerdere maanden aanhouden [zie Folia juni 2022].
- Anticholinerge effecten (zie Inl.6.2.3.), vooral met TCA's en aanverwanten, en met paroxetine.
- Verlaging van de convulsiedrempel, vooral met de TCA's en aanverwanten, SSRI's en bupropion (zie Inl.6.2.8.).
- Uitlokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis, met een hoger risico voor de TCA's en venlafaxine dan voor de SSRI's.
- Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ouderen (frequenter met de SSRI's en de SNRI, zie Folia juni 2016).
- Verhoogd risico van agressief gedrag en suïcidegedachten, vooral bij de start van de behandeling: voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten, maar het meest beschreven met de SSRI's (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- **Bij overdosering (suïcidepoging) geven de TCA's een hoger risico van fatale afloop dan de andere antidepressiva.**



## Zwangerschap en borstvoeding

- Het niet behandelen van ernstige depressie tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind. Abrupt de behandeling onderbreken moet zeker vermeden worden. **Toch dienen antidepressiva zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.**
- **Een teratogeen effect kan voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden.** De meeste gegevens met geruststellende bevindingen zijn er voor de SSRI's fluoxetine, citalopram en sertraline en de tricyclische antidepressiva amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline. **Een licht verhoogd risico op hartafwijkingen met paroxetine of met andere SSRI's is niet uit te sluiten.**
- Problemen bij het pasgeboren kind in geval van gebruik door de moeder kort voor de bevalling:
  - ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit bij gebruik door de moeder van SSRI's en sommige andere antidepressiva (bv. venlafaxine, mirtazapine);
  - anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) bij gebruik door de moeder van antidepressiva met anticholinerge eigenschappen.

## Interacties

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken (*zie Inl.6.2.8.*).
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (*zie Inl.6.2.4.*). Zeker de associatie van een MAO-inhibitor met een SSRI moet vermeden worden.
- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect (*zie Inl.6.2.3.*).
- Overdreven sedatie bij associëren van antidepressiva met sederend effect (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, mianserine, mirtazapine, trazodon) met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met middelen die ook een dergelijk effect hebben, zoals thiaziden en lisdiuretica, carbamazepine.
- **Ernstige ongewenste effecten (hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn) bij associëren van MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve) met andere antidepressiva.** Andere antidepressiva mogen daarom niet toegediend worden binnen de 2 weken na stoppen van een MAO-inhibitor. Evenmin mogen MAO-inhibitoren toegediend worden binnen de 2 weken na stopzetten van een ander antidepressivum; na stoppen van fluoxetine wordt best 5 weken gewacht (gezien norfluoxetine, de actieve metabooliet van fluoxetine, een halfwaardetijd heeft van meer dan 7 dagen).

## Toediening en posologie

- De dosering moet individueel bepaald worden.
- Bij depressie wordt aanbevolen te starten met een lage dosis, en deze zo nodig na enkele weken te verhogen in functie van doeltreffendheid en ongewenste effecten.
- Over de optimale manier van toediening van de dagdosis van de antidepressiva, één enkele dosis 's avonds of gespreid over de dag, bestaat geen evidentie. Toediening 's avonds wordt dikwijls verkozen om een hinderlijk sedatief effect overdag te vermijden bij amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, mianserine, mirtazapine en trazodon. Anderzijds worden niet-sederende antidepressiva bij voorkeur overdag toegediend omdat ze tot slapeloosheid kunnen leiden.
- Na het verdwijnen van de depressieve symptomen wordt aanbevolen om de behandeling 6 maanden voort te zetten bij een eerste episode. Bij ernstige recidiverende depressie wordt soms langdurige onderhoudsbehandeling voorgesteld.
- Geleidelijk stoppen van de behandeling vermindert het risico van onttrekkingsverschijnselen. Bij ernstige onttrekkingsverschijnselen kan herstarten van het antidepressivum of terug verhogen van de dosis nodig zijn met later een trager afbouwschema [*zie Folia juni 2022*].



- Bij het overschakelen van een antidepressivum naar een ander moet men rekening houden met de halfwaardetijd van beide middelen, dit vereist strikte opvolging van eventuele onttrekkingsverschijnselen.
- Bij parenterale toediening van antidepressiva treedt het therapeutisch effect niet sneller op dan bij orale toediening.
- Bij de producten hieronder wordt de dosering bij depressie vermeld, gebaseerd op de informatie in de SKP. Het gaat om de meest gebruikelijke dosis in de eerste lijn. Tussen haakjes worden de startdosis (“start”) en de maximale dagdosis vermeld.
- In de SKP's wordt meestal een gereduceerde dagdosis vermeld voor patiënten met leverinsufficiëntie, en voor ouderen. Daarvoor wordt verwezen naar de SKP's.

### 10.3.1. Selectieve heropnameremmers

Deze stoffen remmen selectief de presynaptische heropname van serotonine (de selectieve serotonine-heropnameremmers of SSRI's) of van noradrenaline (de selectieve noradrenaline-heropnameremmers).

#### 10.3.1.1. Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)

##### Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Er is geen evidentie voor verschillen in werkzaamheid tussen de beschikbare SSRI's.
- Dapoxetine, een SSRI gebruikt voor de behandeling van premature ejaculatie, wordt besproken in 7.4.

##### Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3., rubriek “Interacties”*).
- Citalopram en escitalopram: andere risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- De website “[genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl)” beoordeelt fluoxetine, paroxetine en sertraline als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose.

##### Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*
- Gastro-intestinale ongewenste effecten (nausea, diarree, ...): frequent.
- Centrale ongewenste effecten (hoofdpijn, slapeloosheid, duizeligheid, agitatie, sedatie, ...): frequent.
- Extrapiramidale verschijnselen zoals beven.
- Priapisme: (es)citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline [*zie Folia oktober 2021*].
- Langdurige seksuele stoornissen, ook na stopzetten van de SSRI's [*zie Folia maart 2020*].
- Compulsief gedrag (gokverslaving, compulsief koopgedrag) [*zie Folia juni 2020*].
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen of bij inname van diuretica.
- Serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*).
- Bloedingen vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa, bv. van het maag-darmstelsel [*zie Folia april 2005*].
- Paroxetine: ook anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*).
- Citalopram en escitalopram: ook **verlenging van het QT-interval**, met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*); maculopathie.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3..*
- **Vermoeden van optreden van arteriële pulmonale hypertensie bij de pasgeborene.**
- **Vooraf met paroxetine: vermoeden van majeure cardiale afwijkingen bij de foetus.**
- **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap** [*zie Folia mei 2020*].



## Interacties

- *Zie 10.3.*
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
- Verhoogd risico van de extrapiramidale ongewenste effecten van antipsychotica.
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (*zie Inl.6.2.4.*).
- Paroxetine: ook verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect.
- Citalopram en escitalopram: ook verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- De SSRI's zijn substraten en inhibitoren van de CYP-iso-enzymen (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*); ze verschillen onderling in hun inhiberend effect op de CYP-iso-enzymen, maar de klinische relevantie van sommige van deze interacties is niet duidelijk.
  - Citalopram, escitalopram en sertraline zijn substraten van CYP2C19 en inhibitoren van CYP2D6; citalopram en sertraline zijn daarenboven substraten van P-gp (*zie Tabel 1d. in Inl.6.3.*).
  - Fluoxetine is een substraat van CYP2D6 en inhibitor van CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.
  - Fluvoxamine is een substraat van CYP2D6 en inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.
  - Paroxetine is een substraat en inhibitor van CYP2D6, en een substraat van P-gp.

## Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

### 10.3.1.2. Selectieve noradrenaline-heropnameremmers

Reboxetine is een selectieve noradrenaline-heropnameremmer. Atomoxetine, eveneens een selectieve noradrenaline-heropnameremmer, wordt gebruikt bij *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), en wordt besproken in 10.4.

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- De werkzaamheid van reboxetine wordt sterk betwist.

## Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3., rubriek "Interacties"*).

## Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties, toediening en posologie

- *Zie 10.3.*
- Reboxetine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

### 10.3.2. Niet-selectieve heropnameremmers

#### 10.3.2.1. Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten

Deze stoffen remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine; daarnaast kunnen ook andere eigenschappen verantwoordelijk zijn voor hun ongewenste effecten, bv. anticholinerge, antihistaminerge en  $\alpha$ -blokkerende eigenschappen. De meeste antidepressiva van deze groep hebben een tricyclische structuur.





## Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*

## Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3., rubriek “Interacties”*).
- Recent myocardinfarct.
- Hartaritmieën, geleidingsstoornissen (vooral AV-blok).
- Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*) voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline).
- Amitriptyline, dosulepine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*
- Gewichtstoename.
- Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect), vooral bij ouderen, bij voorafbestaande cardiovasculaire pathologie en bij hoge doses; bij overdosering ritmestoornissen (bv. *torsades de pointes*), met mogelijk fatale afloop.
- Anticholinerge effecten (vooral amitriptyline) (*zie Inl.6.2.3.*).
- Sedatie, vooral met amitriptyline, dosulepine en maprotiline. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen; de hoogste dosis of de enige dagdosis wordt bij voorkeur 's avonds ingenomen. Andere antidepressiva van deze groep zijn weinig of niet sedatief, of zelfs licht activerend (nortriptyline); ze veroorzaken soms angst, agitatie en slapeloosheid, en worden liefst niet 's avonds ingenomen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

## Interacties

- *Zie 10.3.*
- Verminderd effect van antihypertensiva met centrale werking door de meeste TCA's en aanverwanten.
- Versterkt effect van sympathicomimetica, bv. gebruikt als decongestiva, door de meeste TCA's en aanverwanten.
- Amitriptyline en clomipramine zijn substraten van CYP1A2 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*); amitriptyline is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Nortriptyline is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) en van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Imipramine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

### 10.3.2.2. Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's)

Deze antidepressiva remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine. In tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva en aanverwanten interageren ze weinig met andere receptoren, en hebben ze geen anticholinerge eigenschappen. Duloxetine wordt onder de specialiteitsnaam Yentreve® ook gebruikt bij inspanningsincontinentie (*zie 7.1.2.*).

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*





## Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek “Interacties”).
- Duloxetine: ook niet-gecontroleerde hypertensie, ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).
- Venlafaxine: ook niet-gecontroleerde hypertensie. De website “*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*” beoordeelt venlafaxine als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose.

## Ongewenste effecten

- Zie 10.3.
- Bloedingen, vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa (bv. van het gastro-intestinale systeem).
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen of bij inname van diuretica.
- Langdurige seksuele stoornissen, ook na stopzetten van de SNRI's [zie *Folia maart 2020*].
- Duloxetine: ook misselijkheid, monddroogte, slaperigheid, hoofdpijn.
- Venlafaxine: ook verhoging van de bloeddruk (regelmatige controles zijn aan te raden); misbruik, vooral bij patiënten met antecedenten van verslaving (zie *Folia februari 2020*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3..
- **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap** [zie *Folia mei 2020*].

## Interacties

- Zie 10.3.
- Verhoogd risico van bloeding bij associatie met antitrombotische geneesmiddelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
- Duloxetine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6, en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Venlafaxine is een substraat en inhibitor van CYP2D6, en een substraat van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

## Toediening en posologie

- Zie 10.3.

### 10.3.2.3. Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers

Bupropion (syn. amfebutamon) inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine. Bupropion wordt (onder de specialiteitsnaam Zyban®) ook gebruikt bij rookstop (zie 10.5.2.2.).

## Plaatsbepaling

- Zie 10.3.

## Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek “Interacties”).
- Voorgeschiedenis van convulsies, *boulimia nervosa* of *anorexia nervosa*.
- Tumor van het centrale zenuwstelsel en acute ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Zie 10.3. en 10.5.2.2.



## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

## Interacties

- *Zie 10.3.*
- Bupropion kan de psychische effecten van alcohol versterken.
- Bupropion is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

### 10.3.3. Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Fenelzine, een irreversibele, niet-selectieve inhibitor van de iso-enzymen MAO-A en MAO-B is sinds juli 2019 uit de markt genomen, maar kan magistraal worden voorgeschreven.
- Moclobemide is een reversibele, selectieve remmer van MAO-A.
- Sommige MAO-B-inhibitoren worden gebruikt bij de ziekte van Parkinson (*zie 10.6.4.*) en worden niet gebruikt als antidepressivum.
- De risico-batenverhouding van MAO-inhibitoren bij depressie moet goed afgewogen worden, vooral vanwege hun ongewenste effecten en talrijke interacties.

#### Contra-indicaties

- Gebruik samen met andere antidepressiva (*zie 10.3., rubriek "Interacties"*) en met dextromethorfan.
- Moclobemide: feochromocytoom.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*
- Duizeligheid, hoofdpijn, agitatie, slaapstoornissen, monddroogte, gastro-intestinale stoornissen.
- Moclobemide: ook galactorree.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

## Interacties

- *Zie 10.3.*
- **Ernstige hypertensie-aanvallen die fataal kunnen zijn, met fenelzine en in mindere mate met moclobemide, bij inname van tyraminerijke voeding of dranken, of van sympathicomimetica (met inbegrip van de centrale stimulantia, levodopa, nefopam), of bij algemene anesthesie.**
- Moclobemide is een substraat van CYP2C19 en inhibitor van CYP2C19 en CYP2D6 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- Moclobemide: de dosis moet verminderd worden bij leverinsufficiëntie.

### 10.3.4. Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren

De stoffen in deze groep oefenen hun werking vooral uit ter hoogte van neuroreceptoren (adrenerge, serotoninerge, ...). Mianserine is een antagonist ter hoogte van de presynaptische  $\alpha$ -receptoren. Trazodon is een antagonist ter hoogte van de serotoninerceptoren, en remt ook de heropname van serotonine. Mirtazapine is een



antagonist ter hoogte van de presynaptische  $\alpha$ -receptoren, en van de postsynaptische serotonine- en H-histaminereceptoren. Agomelatine is een agonist ter hoogte van de melatonine-receptoren en een antagonist ter hoogte van bepaalde serotoninereceptoren.

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- De risico-batenverhouding voor agomelatine is onduidelijk: de doeltreffendheid is niet overtuigend bewezen en ernstige ongewenste effecten kunnen optreden [*zie Folia januari 2016*].
- Trazodon wordt omwille van zijn sederende eigenschappen meestal in lage doses gebruikt bij slaapstoornissen; over zijn veiligheidsprofiel als slaapmiddel is zeer weinig geweten (indicatie niet vermeld in de SKP). Het gebruik van dit middel in het kader van slapeloosheid wordt in de Belgische richtlijn *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn* afgeraden.

## Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3., rubriek "Interacties"*).
- Agomelatine: ook patiënten ouder dan 75 jaar, dementie, transaminasewaarden 3 maal hoger dan de normaalwaarden; leverinsufficiëntie (SKP).
- Mianserine en trazodon: ook acuut myocardinfarct; hartritmestoornissen (vooral atrioventriculair blok).
- Mianserine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*
- Mianserine, mirtazapine en trazodon: sedatie. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen, maar met mogelijk residueel effect overdag. De hoogste dosis of de enige dagdosis zal bij voorkeur 's avonds worden ingenomen.
- Trazodon, mirtazapine: priapisme [*zie Folia oktober 2021*].
- Mianserine en mirtazapine: gewichtstoename (frequent); agranulocytose (zeldzaam).
- Agomelatine: hoofdpijn, migraine, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, angst; leverstoornissen gaande tot leverinsufficiëntie, galblaasstenen [*zie Folia mei 2019*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

## Interacties

- *Zie 10.3.*
- Agomelatine is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Mianserine is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Trazodon is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Agomelatine: de leverfunctie moet gecontroleerd worden vóór starten van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen (*zie "rubriek Contra-indicaties" en Folia mei 2014*); voorzichtig indien gebruikt bij patiënten met alcoholafhankelijkheid.
- Mianserine en mirtazapine: bij optreden van koorts, keelpijn enz. dient gedacht te worden aan de mogelijkheid van agranulocytose.

## Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*



### 10.3.5. Vortioxetine

Vortioxetine zou de serotoninereceptoractiviteit en de activiteit van andere neurotransmitters (dopamine, noradrenaline) moduleren en de serotoninetransporter remmen. Het heeft vooral een serotonerge activiteit.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Vortioxetine heeft geen meerwaarde ten opzichte van de andere antidepressiva. Er is nood aan vergelijkend onderzoek met SSRI's om de plaats van vortioxetine beter in te schatten. Langetermijnonderzoek ontbreekt.

#### Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3., rubriek "Interacties"*).

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*
- Gastro-intestinale ongewenste effecten, vooral nausea en braken, diarree, obstipatie: frequent.
- Centrale ongewenste effecten (hoofdpijn, abnormale dromen, duizeligheid...): zeer frequent.
- Pruritus: frequent.
- Angio-oedeem, urticaria.
- Serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*).
- Bloedingen, vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa (bv. van het gastro-intestinale systeem).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*
- Zoals voor de SSRI's: o.a. vermoeden van optreden van arteriële pulmonale hypertensie bij de pasgeborene.
- **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap** [*zie Folia mei 2020*].

#### Interacties

- *Zie 10.3.*
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (*zie Inl.6.2.4.*).
- Vortioxetine is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, en in geval van ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

#### Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

### 10.3.6. Esketamine

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.3. en Folia juli 2021.*
- Esketamine is de S-enantiomeer van het anestheticum ketamine (dat enkel parenteraal toegediend wordt). Ook ketamine IV wordt off-label gebruikt bij therapieresistente depressies, maar dit is



onvoldoende onderbouwd.

- Esketamine heeft als indicaties de behandeling van therapieresistente depressieve episoden of acute, kortdurende behandeling van een depressieve stoornis in een psychiatrische noodsituatie.
- Esketamine nasaal dient steeds te worden gebruikt in combinatie met een ander antidepressivum. Volgens evidentie van lage tot matige kwaliteit treedt het antidepressief effect snel in. De studies waren kortlopend. Er is nood aan onderzoek naar het effect van esketamine op lange termijn en aan vergelijkende studies met andere behandelingen die worden gebruikt in deze moeilijke klinische situaties.
- De hypothese dat esketamine suïcidaal gedrag zou verminderen, kon niet bevestigd worden in studies.
- Gezien de vele, soms ernstige ongewenste effecten is de risico-batenverhouding van esketamine nog verder uit te klaren.
- Esketamine is een “geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdoovende middelen” (zie *Inl.2.2.8*).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling van therapieresistente matige tot ernstige depressieve episoden die niet hebben gereageerd op minstens twee antidepressiva.
- Acute kortdurende behandeling van een matige tot ernstige depressieve episode, voor snelle vermindering van depressieve symptomen die volgens klinisch oordeel een psychiatrische noodsituatie vormen.

### **Contra-indicaties**

- Aneurysmatische vaatziekte, arterioveneuze malformaties, intracerebrale bloeding, recent cardiovasculair event.

### **Ongewenste effecten**

- Afhankelijkheid en misbruik.
- Psychisch: symptomen van dissociatie.
- Zenuwstelsel: duizeligheid, slaperigheid (gevallen van diepe sedatie zijn gemeld), vertigo, hoofdpijn, dysgeusie, hypoesthesie.
- Nausea, braken, nasale droogheid en neusongemak, keelirritatie.
- Urinewegaandoeningen (pollakisurie, dysurie, mictiedrang, nycturie en cystitis).
- Sterk verhoogde bloeddruk.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Gezien de resultaten van dierstudies met ketamine, is esketamine te vermijden tijdens zwangerschap en borstvoeding. Esketamine zou neurotoxiciteit en skeletmalformaties kunnen induceren.

### **Interacties**

- Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken: verhoogd risico op onderdrukking van het centrale zenuwstelsel; bij gelijktijdig gebruik van tramadol in hoge doses: risico van ademhalingsdepressie.
- Bij gelijktijdig gebruik met bloeddrukverhogende geneesmiddelen (psychostimulantia, ergotderivaten, thyroïd hormonen, vasopressine, MAO-inhibitoren): verhoogd risico van hypertensie en tachycardie.
- Bij gelijktijdig gebruik met xanthinederivaten: verhoogd risico van convulsies.
- Esketamine is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4, met risico van interacties met inhibitoren en inductoren van deze CYP-iso-enzymen (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).

### **Bijzondere voorzorgen**

- Esketamine nasaal moet worden voorgeschreven door een psychiater. Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden toegediend, in een geschikte klinische setting en onder direct toezicht van een



professionele zorgverlener. Patiënten moeten gedurende minstens twee uur na de toediening worden opgevolgd (bewustzijnsstoornissen en hypertensie) en mogen tot de volgende dag geen voertuig besturen of machines bedienen.

### 10.3.7. Sint-janskruid

Als werkingsmechanisme van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) worden inhibitie van de heropname van serotonine en in mindere mate inhibitie van de monoamineoxidasen gesuggereerd.

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.3.
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) is werkzaamere dan placebo in studies bij milde tot matige depressie en heeft in kortdurende studies een werkzaamheid die vergelijkbaar is met die van de SSRI's. Het effect bij ernstige depressie of op langere termijn is onvoldoende onderbouwd. Het heeft globaal weinig ongewenste effecten.

#### Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek "Interacties").

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Hoofdpijn.
- Anorgasmie.
- Fotosensibilisatie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.

#### Interacties

- Zie 10.3.
- Sint-janskruid is een sterke inductor van CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.), met o.a. verminderd effect van de vitamine K-antagonisten [zie *Folia oktober 2005*].
- Een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie *Folia november 2021*, waarin maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

#### Bijzondere voorzorgen

- De hier vermelde preparaten zijn als geneesmiddel vergund. Voor preparaten die als voedingssupplement worden verkocht (niet vermeld in het Repertorium), bestaat geen zekerheid over de kwaliteit, en is de dosis die vermeld wordt in de begeleidende informatie vaak lager dan deze die in de studies werd gebruikt. Ook bij deze lage doses is enzyminductie mogelijk.

### 10.3.8. Middelen bij bipolaire stoornissen

#### Plaatsbepaling

- Zie *Folia februari 2014*.
- Bipolaire stoornissen, vroeger manisch-depressieve episoden genoemd, bestaan uit het afwisselend optreden van depressieve en manische episoden, maar ook van gemengde episoden, met intervallen van stabiele stemming. De intensiteit en de frequentie van de episodes variëren. Soms bestaat er duidelijk overwicht van één bepaalde stemmingsepisode, bijvoorbeeld depressieve episoden.
- Bij een *manische episode* zijn lithium, antipsychotica (zie 10.2.) en valproïnezuur/valproaat (zie 10.7.1.1.) de



best onderbouwde middelen. Wanneer een onderhoudsbehandeling verwacht wordt, heeft lithium het best bewezen het aantal recidieven van manische episodes te beperken. Antipsychotica worden gebruikt bij ernstige manische episodes met motorische hyperactiviteit en psychotische symptomen. Lithium werkt traag in (2 à 3 weken), zodat soms een antipsychoticum wordt geassocieerd om de acute fase te overbruggen. Valproïnezuur/valproaat is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Bij agitatie en slapeloosheid kan kortdurend een benzodiazepine (zie 10.1.) worden geassocieerd, maar benzodiazepines hebben geen effect op de kernsymptomen van manie.

- Bij een *depressieve episode* zijn lithium en bepaalde antipsychotica (alleen voor quetiapine als indicatie vermeld in de SKP) behandelopties. Een monotherapie met antidepressiva, vooral TCA's en SNRI's, kan bij bipolaire depressie een manische episode uitlokken. Bij een ernstige bipolaire depressie kan een SSRI worden toegevoegd aan lithium of aan het antipsychoticum.
- Vaak wordt een *chronische stemmingsregulerende behandeling* voorgesteld naast de behandeling van de acute episodes. Enkel met lithium is een vermindering van het aantal suïcides bij patiënten met bipolaire stoornissen aangetoond. Andere behandelopties zijn een antipsychoticum (zie 10.2.) (meeste gegevens voor quetiapine en olanzapine, in mindere mate voor aripiprazol), valproïnezuur/valproaat (zie 10.7.1.1.), carbamazepine (zie 10.7.2.1.) en lamotrigine (zie 10.7.1.2.) voor de preventie van depressieve episodes. Antidepressiva kunnen (hypo)manie veroorzaken indien niet gegeven in associatie met een stemmingsregulerend middel.

### 10.3.8.1. Lithiumzouten

De lithiumzouten worden hier geklasseerd bij de antidepressiva, maar worden beter als stemmingsregulerende middelen omschreven.

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.3.8.

#### Contra-indicaties

- Dehydratie, natriumarm dieet, ziekte van Addison.
- Onbehandelde hypothyreoïdie.
- Hartfalen, hartritmestoornissen, recent myocardinfarct.
- Regelmatig gebruik van povidon-jood op grote oppervlakten.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- **Lithium is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Intoxicatieverschijnselen zijn o.a. ernstige tremor, vertigo, fasciculaties, myoclonieën, convulsies, verwardheid, sufheid gaande tot coma. Na een intoxicatie is er een grotere gevoeligheid voor neurologische ongewenste effecten. Neurologische restverschijnselen zijn mogelijk.
- Nausea, diarree, sedatie, fijne tremor: frequent, vooral 2 à 4 uur na inname, veelal voorbijgaand.
- Verminderde nierfunctie.
- Polyurie, dorst; zelden: nefrogene *diabetes insipidus*.
- Elektrocardiografische veranderingen, hartritmestoornissen, ataxie, dysarthrie, convulsies en desoriëntatie, zeker wanneer de plasmaconcentraties 1 mmol/l overschrijden.
- Struma en/of hypothyreoïdie.
- Hyperparathyreoïdie en hypercalciëmie.
- Gewichtstoename.
- Huidafwijkingen: acne, psoriasis, alopecie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het niet behandelen van een bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben



voor moeder en kind.

- **Sterk vermoeden van teratogene effecten (vooral cardiale afwijkingen) door lithium; gebruik tijdens het eerste trimester is daarom best te mijden en indien noodzakelijk: zo laag en zo constant mogelijke plasmaspiegels. Het gebruik van lithium op het einde van de zwangerschap is eveneens te mijden omwille van mogelijke toxiciteit bij de foetus en de pasgeborene. Bij gebruik van lithium tijdens de zwangerschap is extra monitoring vereist.**
- **Het gebruik van lithium tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.**

## Interacties

- Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen en neurotoxiciteit (bv. maligne antipsychoticasyndroom) door antipsychotica.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium met verhoogd risico van ongewenste effecten bij inname van NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, en bij natriumdepletie (door diuretica, zoutarm dieet, braken of diarree).

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het starten van een lithiumtherapie is evaluatie van nier- en schildklierfunctie noodzakelijk, alsook een ECG.
- Een week na het opstarten, na dosisaanpassingen of bij intermitterende ziekte (bv. ernstige infectie of nierprobleem) moeten de lithiumplasmaconcentraties worden geëvalueerd.
- Minstens een zesmaandelijks controle van de lithiumplasmaconcentraties, de nier- en schildklierfunctie en het ionogram (Na, K, Ca) is wenselijk.
- Een zoutarm dieet en dehydratie moeten vermeden worden.
- Lithium moet, indien mogelijk, progressief worden afgebouwd (verhoogd risico van uitlokken van een nieuwe manische of depressieve episode bij plots stoppen).
- Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is bij lithiumtherapie doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties.

## Posologie

- De dosis moet individueel aangepast worden, gezien de belangrijke interindividuele verschillen in kinetiek van lithium en in gevoeligheid voor lithium die toeneemt met de leeftijd.
- De dosisaanpassing gebeurt op geleide van de plasmaconcentraties van lithium die ongeveer 12 uur na de laatste inname worden gemeten. Een concentratie tussen 0,6 en 0,8 mmol/L is wenselijk voor de onderhoudsbehandeling; bij ouderen worden lagere concentraties nagestreefd.
- Bij nierinsufficiëntie zijn dosisreductie en extra monitoring vereist.

## 10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- de geneesmiddelen gebruikt bij *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD)
- de geneesmiddelen gebruikt bij narcolepsie.

### Plaatsbepaling

- ADHD
  - *Zie Folia februari 2016.*
  - Het opstarten van medicatie bij aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) vereist een diagnose door een gespecialiseerd team.
  - Studies bij kinderen met ernstige ADHD vonden op korte termijn een effect van ADHD-medicatie op de kernsymptomen hyperactiviteit, impulsiviteit en aandachtstekort. Bij kinderen jonger dan zes jaar zijn deze geneesmiddelen onvoldoende geëvalueerd en ook in de SKP's wordt gebruik in deze





leeftijdsgroep afgeraden.

- Met methylfenidaat (een indirect werkend sympathicomimeticum verwant met amfetamine) is er de meeste ervaring. Het wordt ook (voor sommige specialiteiten off-label) gebruikt bij volwassenen met ADHD, maar de risico-batenverhouding in die groep is onduidelijk.
- Atomoxetine (een selectieve noradrenaline-heropnameremmer) wordt eveneens gebruikt bij kinderen en volwassenen met ADHD. Atomoxetine is niet meer beschikbaar sinds september 2023.
- Lisdexamfetamine (een prodrug van dexamfetamine) is gecommmercialiseerd voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder wanneer de respons op eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch onvoldoende wordt beschouwd. De risico-batenverhouding moet goed afgewogen worden [zie *Folia mei 2022*]. Dexamfetamine wordt soms als magistrale bereiding voorgeschreven.
- Guanfacine (een  $\alpha$ -receptoragonist) heeft als enige indicatie de behandeling van ADHD bij kinderen wanneer psychostimulantia onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden. De risico-batenverhouding moet goed afgewogen worden [zie *Folia februari 2017*].
- Langetermijngegevens over doeltreffendheid en veiligheid van deze geneesmiddelen blijven beperkt. Vergelijkend onderzoek tussen de verschillende medicamenteuze opties is zeer schaars.
- De vaak levenslange behandeling van volwassen ADHD-patiënten met geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn onvoldoende aangetoond zijn, vraagt grote voorzichtigheid. Zeker ook vanwege het potentieel verslavend effect van sommige middelen.
- Narcolepsie
  - De aanpak van narcolepsie is sterk specialistisch. Methylfenidaat, modafinil en pitolisant hebben een gunstig effect op de slaperigheid en de alertheid overdag; de slaap wordt echter niet genormaliseerd.
  - Oxybaat heeft complexe farmacologische eigenschappen, en wordt enkel gebruikt bij narcolepsie met kataplexie; het bevordert de diepe slaap 's nachts; een gunstig effect op de slaperigheid overdag is onvoldoende aangetoond.
  - De beschikbare gegevens laten niet toe de werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen onderling te vergelijken.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Methylfenidaat: ADHD (kinderen en (in sommige SKP's) volwassenen) en narcolepsie.
- Atomoxetine: ADHD (kinderen en volwassenen).
- Guanfacine: ADHD (kinderen, bij falen van stimulantia).
- Lisdexamfetamine: ADHD (kinderen, bij falen van methylfenidaat).
- Modafinil: narcolepsie met of zonder kataplexie.
- Oxybaat: narcolepsie met kataplexie.
- Pitolisant: narcolepsie met of zonder kataplexie.

### Contra-indicaties

- Methylfenidaat: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen, ernstige depressie, psychose of bipolaire stoornissen en hyperthyreoïdie.
- Atomoxetine: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen.
- Modafinil: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen.
- Guanfacine: risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2*).
- Lisdexamfetamine: matige tot ernstige hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen, gelijktijdige behandeling met IMAO, hyperthyreoïdie, glaucoom.
- Modafinil: zwangerschap
- Oxybaat: ernstige depressie.
- Pitolisant: periode van borstvoeding; risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2*), ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



## Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, emotionele instabiliteit, nervositas, agitatie en anorexie, nausea, abdominale pijn: frequent en meestal dosisafhankelijk.
- Convulsies, compulsief gedrag en psychotische reacties: zeldzaam, maar ernstig en vooral bij overdosering.
- Stimulantia en atomoxetine: (verergering van) tics en gilles-de-la-tourette syndroom is gemeld.
- Atomoxetine: ook frequent sedatie; zelden: ernstige leverstoornissen, suïcidaal gedrag, groeivertraging tijdens de behandeling zonder invloed op de uiteindelijke lengte.
- Methylfenidaat: ook frequent slapeloosheid; groeivertraging tijdens behandeling, in het algemeen zonder invloed op de uiteindelijke lengte [zie Folia juli 2017].
- Methylfenidaat en atomoxetine: palpitaties, verhoging van de bloeddruk, priapisme (zelden) [zie Folia oktober 2021]. Ook mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij chronisch gebruik, maar recente gegevens zijn geruststellend mits in acht nemen van de contra-indicaties [zie Folia november 2016].
- Guanfacine: ook sedatie, slaperigheid, hypotensie, bradycardie, syncope, verlenging van het QT-interval, gewichtstoename.
- Lisdexamfetamine: ook verminderde eetlust en gewichtsverlies, duizeligheid, slaperigheid, tachycardie, gastro-intestinale stoornissen, koorts, dyspneu, rash, groeivertraging tijdens de behandeling. Gevallen van plotse dood zijn beschreven bij kinderen en adolescenten.
- Modafinil: ook syndroom van Stevens-Johnson.
- Oxybaat: ook nausea en braken; slaapstoornissen en ademhalingsdepressie (o.a. slaapapneu), neurologische (hoofdpijn, duizeligheid) en psychiatrische stoornissen (o.a. risico van misbruik, psychose); enuresis.
- Pitolisant: ook nausea en braken, slaapstoornissen, depressie, gewichtstoename; zelden: verlenging van het QT-interval.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - **Amfetaminen (methylfenidaat, (lis)dexamfetamine)** er zijn geen signalen van aangeboren afwijkingen maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Gegevens bij recreatieve gebruikers van amfetamine tonen signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en een effect op de groei en geboortegewicht.
  - **Modafinil is af te raden tijdens de zwangerschap: er is mogelijk een verhoogd risico van congenitale (hart)afwijkingen en groeivertraging.**
  - Voor **atomoxetine**, en zeker voor **guanfacine**, **oxybaat** en **pitolisant** zijn de gegevens te schaars om een uitspraak te doen over de eventuele risico's. Bij gebruik van oxybaat rond de bevalling kan bij de pasgeborene slaperigheid optreden.
- **Borstvoeding**
  - **Amfetaminen (methylfenidaat, (lis)dexamfetamine)** er zijn geen signalen van nadelige effecten bij het borstgevoede kind, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden bij het kind van rusteloosheid, slapeloosheid, verminderde eetlust en een verminderde groei.
  - Voor **modafinil**, **atomoxetine**, **guanfacine**, **oxybaat** en **pitolisant** zijn de gegevens te schaars om een uitspraak te doen over de eventuele risico's. Bij gebruik van oxybaat tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden van sufheid bij het kind.

## Interacties

- Atomoxetine en methylfenidaat: hypertensieve opstoten bij associëren met niet-selectieve MAO-



inhibitoren; verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen veroorzaken (zie *Inl.6.2.8.*).

- Methylfenidaat: vals gevoel geven van niet onder invloed te zijn van alcohol.
- Guanfacine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*); guanfacine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Lisdexamfetamine: risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere serotoninerge geneesmiddelen zoals SSRI's en SNRI's (in verband met serotoninesyndroom, zie *Inl.6.2.4.*); versterken van de analgetische effecten van opioïden; verminderen van het antihypertensieve effect van antihypertensiva; gewijzigde eliminatie van lisdexamfetamine bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen.
- Oxybaat: overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of met alcohol.
- Pitolisant: mogelijk verminderen van zijn werkzaamheid door geneesmiddelen met antihistaminerge eigenschappen zoals de tricyclische antidepressiva en de H-antihistaminica; verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Atomoxetine is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Modafinil is een substraat van CYP3A4, inhibitor van CYP2C19 en inductor van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Een belangrijke interactie ten gevolge van de enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Pitolisant is een substraat en inductor van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van CYP2D6. Een belangrijke interactie ten gevolge van de enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

## Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige opvolging van de bloeddruk en de hartfrequentie, het gewicht, de lengtegroei en de psychiatrische toestand dient te worden uitgevoerd conform de SKP.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van convulsies.
- Methylfenidaat: best niet 's avonds toedienen. Illegale verkoop en gebruik als recreatief stimulerend middel komt voor.
- Atomoxetine: voorzichtig bij leverlijden en bij trage metaboliseerders.
- Guanfacine: voorzichtig bij patiënten met antecedenten van hypotensie, bradycardie, syncope of cardiovasculair lijden.
- Oxybaat: hoog risico van misbruik.
- Lisdexamfetamine: risico van misbruik. Dosisreductie bij ernstige nierinsufficiëntie.

## 10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid

In dit hoofdstuk worden besproken:

- middelen bij alcoholafhankelijkheid
- middelen bij nicotineafhankelijkheid
- middelen bij opioïdafhankelijkheid.

### 10.5.1. Middelen bij alcoholafhankelijkheid

#### Plaatsbepaling

- Alcoholontwenning
  - Zie *Folia maart 2016*



- Bij abrupte vermindering van de alcoholinname kunnen ontwenningssverschijnselen optreden. Het risico van Wernicke-encefalopathie is aanwezig bij chronisch alcoholmisbruik. Bij alcoholontwenning is het risico van Wernicke-encefalopathie verhoogd.
- Milde tot matig ernstige ontwenningssverschijnselen verdwijnen vaak spontaan, zonder nood aan medicamenteuze behandeling.
- *Benzodiazepines* hebben een prominente plaats bij acute alcoholontwenning, om het risico van delirium te verminderen en epileptische aanvallen te voorkomen. Deze indicatie wordt enkel in de SKP van diazepam vermeld (zie 10.1.1.).
- *Antipsychotica* worden *off-label* gebruikt bij alcoholontwenning. Tiapride (een antipsychoticum van de klasse der benzamides, zie 10.2.3.) wordt zonder veel evidentie voorgesteld bij psychomotorische agitatie gedurende alcoholontwenning.
- *Thiamine (vitamine B)* wordt voorgesteld ter preventie en behandeling van encefalopathie van Wernicke (zie 14.2.2.1.). Toediening van thiamine moet worden overwogen bij elke stop of bij drastische vermindering van de alcoholinname, zoals bijvoorbeeld tijdens een ziekenhuisopname.
- Terugvalpreventie
  - *Zie Folia april 2016.*
  - Terugvalpreventie betekent de preventie van herval in alcoholafhankelijkheid; dus zowel abstinentie als een reductie van de alcoholconsumptie.
  - Psychosociale interventies zijn de hoeksteen in de terugvalpreventie. Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats, en hebben enkel zin wanneer gecombineerd met een psychosociale aanpak.
  - Acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon zijn geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde aspecten van alcoholafhankelijkheid. Baclofen, gabapentine en topiramaat worden ook gebruikt, zij het "*off-label*".
  - Acamprosaat, een geneesmiddel dat werkt op de GABA- en NMDA-receptoren, heeft een bescheiden effect bij het behoud van alcoholabstinentie.
  - Disulfiram is sinds maart 2023 niet meer op de markt in België, maar blijft beschikbaar als grondstof voor magistrale preparaten (zie *Folia juni 2023*). Het wordt als aversietherapie gebruikt bij gemotiveerde en goed opgevolgde patiënten met abstinentie als doel. Er zijn weinig studies over werkzaamheid en veiligheid. Risico-baten moeten goed afgewogen worden. Wegens zijn lange halfwaardetijd mag het ten vroegste 24 uur na alcoholgebruik opgestart worden en kan het nog tot 15 dagen na stoppen hevige reacties geven bij alcoholinname.
  - Nalmefeen (zie *Folia juni 2014*), een opioïdreceptorantagonist verwant met naltrexon, heeft slechts een beperkte plaats om het alcoholgebruik bij niet-abstinente patiënten te helpen verminderen. Het heeft veel ongewenste effecten.
  - Naltrexon, een opioïdreceptorantagonist (zie 10.5.3.), heeft een bescheiden effect bij het behoud van alcoholabstinentie.
  - Baclofen (een GABA-analoog, zie 10.8.) wordt *off-label* gebruikt. Het lijkt een effect te hebben bij het behoud van alcoholabstinentie en op het aantal dagen alcoholgebruik. Het wordt gebruikt in matige dosis (tot 80 mg). Het veiligheidsprofiel lijkt geruststellend bij dagelijkse doses van 30 tot 300 mg baclofen.
  - Gabapentine wordt *off label* gebruikt bij terugvalpreventie. Mensen met veel of ernstige ontwenningssverschijnselen lijken beter te reageren op gabapentine. De doeltreffendheid van dit middel staat ter discussie. Gabapentine kan tot afhankelijkheid leiden (zie *Folia februari 2020*).
  - Topiramaat (een anti-epilepticum, zie 10.7.1.4.) wordt *off-label* gebruikt bij alcoholafhankelijkheid. Het is effectief gebleken in het initiëren van abstinentie (bij personen die nog actief alcohol gebruiken). Studies op langere termijn zijn nodig om de optimale dosis en behandelduur te bepalen.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Acamprosaat, disulfiram: alcoholafhankelijkheid, ter behoud van de alcoholabstinentie.
- Nalmefeen: alcoholafhankelijkheid, ter reductie van de alcoholconsumptie.



- Naltrexon: alcoholafhankelijkheid (en opioïdafhankelijkheid), ter behoud van de alcoholabstinentie.

## Contra-indicaties

- Acamprosaat: nierinsufficiëntie (SKP).
- Disulfiram: hartfalen, coronairlijden, hypertensie, (antecedenten van) cerebrovasculair accident; psychosen, ernstige persoonlijkheidsstoornissen, suicidesrisico; leverinsufficiëntie (SKP).
- Nalmefeen: gelijktijdige behandeling met narcotische analgetica, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Acamprosaat, disulfiram en nalmefeen: op de website "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)" worden acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

- Acamprosaat: rash, jeuk en gastro-intestinale problemen (diarree); impotentie en libidoverlies.
- Disulfiram: smaakstoornissen, rash, hoofdpijn, slaperigheid, hepatotoxiciteit, convulsies, polyneuropathie. Bij alcoholinname tijdens behandeling met disulfiram: flushing, hoofdpijn, soms cardiovasculaire collaps die fataal kan zijn; deze reacties met alcohol kunnen zelfs tot 2 weken na de laatste disulfiramname optreden.
- Nalmefeen: slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, nausea, hartkloppingen, spierspasmen; zelden hallucinaties, verwardheid.
- Naltrexon: gastro-intestinale stoornissen, slaapstoornissen, agitatie, hartkloppingen, gewrichtspijn, hoofdpijn, zelden hallucinaties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap.** Alcohol vormt een groot risico voor het ongeboren kind (risico van foetale alcohol spectrumstoornissen). Er bestaan onvoldoende gegevens om het risico van acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon voor het ongeboren kind te bepalen. Stoppen met alcohol zonder gebruik van deze geneesmiddelen heeft de voorkeur. **Disulfiram kan bijdragen tot het foetale alcohol syndroom, als de zwangere gedurende de behandeling toch alcohol gebruikt.**
- **Borstvoeding.** Bij een alcoholverslaving wordt het geven van borstvoeding afgeraden. Naltrexon gaat slechts beperkt over in de moedermelk. Over acamprosaat, disulfiram en nalmefeen ontbreken de gegevens.

## Interacties

- Disulfiram: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten; risico van psychotische reacties bij gelijktijdig gebruik met metronidazol (tot 14 dagen na stopzetting van disulfiram); risico van gedrags- en coördinatiestoornissen bij gelijktijdig gebruik met isoniazide. Disulfiram is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Nalmefeen: bij associëren met opioïden, ontweningsverschijnselen én verlies van het analgetisch effect van het opioïd.

## 10.5.2. Middelen bij nicotineafhankelijkheid

### Plaatsbepaling

- Nicotinevervangende therapie, bupropion (zie 10.3.2.3.), nortriptyline (zie 10.3.2.1.) en varenicline (niet meer beschikbaar sinds juni 2021) worden gebruikt om vermindering van het sigarettengebruik en rookstop te vergemakkelijken; ze verminderen de ontweningsverschijnselen. In de SKP van de specialiteit op basis van nortriptyline wordt rookstop niet als indicatie vermeld.
- Alle studies met deze geneesmiddelen werden uitgevoerd bij gemotiveerde rokers in combinatie met gedragsmatige begeleiding.
- De doeltreffendheid van varenicline is groter dan deze van de andere behandelingen die alle een min of



meer vergelijkbaar effect hebben. De doeltreffendheid op langere termijn van alle behandelingen is beperkt. De ervaring met nicotinevervangende middelen is het grootst; hun veiligheidsprofiel lijkt het gunstigst.

- Het combineren van nortriptyline, bupropion of varenicline met nicotinesubstitutie is niet zinvol bij het merendeel van de patiënten.
- Alle studies met deze geneesmiddelen werden uitgevoerd bij gemotiveerde rokers in combinatie met gedragsmatige begeleiding. Bij patiënten gemotiveerd voor rookstop biedt het afbouwen van sigarettengebruik voorafgaandelijk aan de geplande stopdatum geen voordeel [*zie Folia juni 2017*].
- Uit studies blijkt dat de e-sigaret met nicotine zelden aanleiding geeft tot stoppen met roken van gewone sigaretten, vaker verkrijgt men een vermindering van het aantal sigaretten per dag. De veiligheid op korte en lange termijn is onduidelijk. Er zijn meldingen van nicotine-overdosering en ernstige toxiciteit van sommige toegevoegde producten.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie Folia juli 2016*
- Roken is schadelijk voor de zwangerschap en voor het ongeboren kind.
- Niet-medicamenteuze maatregelen voor rookstop verdienen zeker de voorkeur, maar gezien het belang van rookstop kunnen ook medicamenteuze opties gebruikt worden tijdens de zwangerschap.
- De nicotinevervangende middelen zijn de veiligste optie, preparaten met discontinue afgifte (kauwgom, zuigtabletten, buccale spray, inhalatie-oplossing) zijn te verkiezen.
- Varenicline: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
- Bupropion: de gegevens over gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen). Gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot ontwenningverschijnselen bij de baby.
- Gebruik van de e-sigaret tijdens zwangerschap en in de periode van borstvoeding wordt afgeraden wegens gebrek aan gegevens over de samenstelling en gebruiksveiligheid.
- Borstvoeding wordt beter niet gegeven gedurende 2 tot 3 uur na het gebruik van nicotinebevattende kauwgom, tabletten, spray of inhalator.

### 10.5.2.1. Nicotinesubstitutie

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

#### Contra-indicaties

- Recente of instabiele cardiovasculaire problemen.

#### Ongewenste effecten

- Irritatie ter hoogte van de toedieningsplaats (mucosa, huid).
- Hik, nausea bij oraal gebruik.
- Duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen, vooral bij overdosering.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.5.2.*



## Bijzondere voorzorgen

- Steeds vaker wordt bij geassisteerde vermindering van het roken, een substitutietherapie gestart vóór het stoppen met roken, of worden verschillende vormen van nicotinesubstitutie gecombineerd. Blijven roken tijdens de behandeling of associëren van verschillende nicotinetoedieningsvormen kan nicotine-intoxicatie uitlokken: nausea, braken, speekselvloed, abdominale pijn, diarree, zweten, hoofdpijn, duizeligheid, gehoorstoornissen en zwakte.
- Deze pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Ze moeten in de te onderzoeken zone verwijderd worden bij MRI omwille van risico van brandwonden.

## Posologie

- Voor de dosering van de verschillende preparaten wordt verwezen naar de SKP.

### 10.5.2.2. Bupropion

Bupropion (syn. amfebutamon) is beschikbaar als geneesmiddel voor gebruik bij rookstop en als antidepressivum (onder de specialiteitsnaam Wellbutrin®, zie 10.3.2.3.); het inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine.

## Plaatsbepaling

- Zie 10.5.2.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

## Contra-indicaties

- Antecedenten van convulsies, boulimie of anorexia nervosa.
- Tumor van het centrale zenuwstelsel.
- Acute ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Bipolaire stoornissen, schizofrenie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Deze van de antidepressiva (zie 10.3.2.) en van de centrale stimulantia (zie 10.4.).
- Slapeloosheid (frequent), convulsies (zelden).
- Priapisme is gemeld [zie Folia oktober 2021].
- Koorts.
- Gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen, monddroogte.
- Hoofdpijn.
- Rash.
- Hypertensie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen). Gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot ontwenningsverschijnselen bij de baby (zie 10.3.).
- Over gebruik tijdens de borstvoeding zijn de gegevens beperkt. De hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding of het kind verwacht.





## Interacties

- **Ernstige ongewenste effecten zoals hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn, bij associatie met MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve).**
- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.8.*).
- Bupropion kan de verschillende psychische effecten van alcohol versterken.
- Bupropion is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Toediening en posologie

- De behandeling wordt gestart terwijl de patiënt nog rookt, en het roken wordt gestopt in de tweede behandelingsweek.
- Tussen twee opeenvolgende innames een interval van ten minste 8 uur in acht nemen.
- Indien na 7 weken geen effect is waargenomen, dient de behandeling te worden gestopt.
- Er wordt uit voorzichtigheid soms aanbevolen om bij stoppen van de behandeling de dosis geleidelijk af te bouwen.

### 10.5.2.3. Varenicline

Varenicline is een partiële agonist ter hoogte van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren. Varenicline is niet meer beschikbaar sinds juni 2021.

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

## Ongewenste effecten

- Nausea, eetstoornissen.
- Hoofdpijn, slaapstoornissen.
- Spier- en gewrichtspijn.
- Abnormale dromen, slapeloosheid.
- De signalen van risico van ernstige neuropsychiatrische stoornissen (depressie en suïcidegedachten) en van cardiovasculaire events werden niet bevestigd [*zie Folia juni 2016 en Folia juni 2017.*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Abrupt stoppen van varenicline moet vermeden worden (risico van herval, prikkelbaarheid, depressie, slapeloosheid).

## Interacties

- Varenicline kan de verschillende psychische effecten van alcohol versterken.

## Toediening en posologie

- De behandeling wordt gestart terwijl de patiënt nog rookt; stoppen met roken na 1 à 2 weken behandeling.





- De behandelingsduur bedraagt 12 weken; deze kan verlengd worden met 12 weken.

### 10.5.3. Middelen bij opioïdafhankelijkheid

#### Plaatsbepaling

- Zie *Folia november 2009 en februari 2010*.
- Psychosociale interventies zijn de hoeksteen in de terugvalpreventie. Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats, en hebben enkel zin wanneer gecombineerd met een psychosociale aanpak.
- Naltrexon, een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren, kan in gespecialiseerd milieu aangewezen zijn bij opioïdafhankelijkheid na de initiële desintoxicatiefase, dit ter stabilisatie van de toestand. Het wordt ook soms gebruikt in het kader van terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid (zie 10.5.1.).
- Substitutiebehandeling
  - Substitutiebehandeling bestaat erin het illegale opioïdgebruik te vervangen door het gecontroleerde gebruik van methadon (oraal) of buprenorfine (sublinguaal al dan niet in associatie met naloxon; subcutaan in depotpreparaat). Het doel is de zucht (*craving*) naar opioïden (bv. heroïne) te verminderen en de re-integratie van de persoon met een verslaving in de maatschappij te bevorderen. Overdosering maar ook onderdosering moeten vermeden worden.
  - Substitutiebehandeling dient te gebeuren onder de supervisie van personen die specifieke deskundigheid hebben in de problematiek van toxicomanie. Indien beslist wordt om één of meerdere dagdoses van methadon of buprenorfine sublinguaal mee te geven met de patiënt, blijft opvolging belangrijk, en de medicatie dient aan de patiënt afgeleverd te worden in een kindveilige verpakking. Buprenorfine subcutaan in depotpreparaat mag enkel worden toegediend door een gezondheidswerker.
  - Bij de vaste associatie buprenorfine + naloxon wordt buprenorfine sublinguaal geresorbeerd en naloxon vooral peroraal. Naloxon bereikt de algemene circulatie niet ten gevolge van het eerstestap-effect in de lever, tenzij bij verzadiging van de leverenzymen bij gebruik van (te) hoge doses. Bij misbruik door intraveneuze toediening van geplette tabletten van deze associatie zal naloxon het effect van buprenorfine tegengaan en ontweningsverschijnselen veroorzaken, doordat het eerstestap-effect wordt omzeild.
- Bij acute overdosering met opioïden wordt naloxon gebruikt (zie 20.1.1.8.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Buprenorfine: opioïdafhankelijkheid.
- Naltrexon: opioïdafhankelijkheid (en alcoholafhankelijkheid).

#### Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3.).
- Naltrexon: gebruik samen met opioïden. De website "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)" beoordeelt naltrexon als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose.

#### Ongewenste effecten

- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3.).
- **Methadon: ook verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes.** Voor de risicofactoren van het optreden van QT-verlenging, zie Inl.6.2.2.
- Buprenorfine subcutaan (depotpreparaat): reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Naltrexon: gastro-intestinale stoornissen, slaapstoornissen, agitatie, hartkloppingen, gewrichtspijn, hoofdpijn, zelden hallucinaties.
- Naloxon: vaak tot zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn, tachycardie, misselijkheid, hypotensie, hypertensie;



soms: aritmie; zeer zelden: fibrillatie, harststilstand, convulsies.

- Uitlokken van dervingsverschijnselen bij toedienen van een partiële agonist (buprenorfine) terwijl de zuivere agonist (heroïne, methadon) nog niet uitgewerkt is.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Risico van respiratoire depressie en ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene indien chronisch gebruik van opioïden door de moeder (zie *Folia december 2006*). Bij een substitutiebehandeling van opioïdafankelijkheid tijdens de zwangerschap, zou buprenorfine een minder groot risico geven op neonatale ongewenste effecten ten opzichte van methadon (zie *Folia juni 2023*).
  - Naloxon en naltrexon: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- **Borstvoeding:**
  - Gebruik van opioïden tijdens de periode van borstvoeding mag mits de nodige omzichtigheid. Volgende ongewenste effecten kunnen optreden bij het kind dat borstvoeding krijgt: verminderde ademhaling, sufheid, obstipatie, niet aankomen van gewicht en slecht drinken.
  - Buprenorfine en naloxon: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Methadon en naltrexon: de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding zijn beperkt. De hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag, of in het geval van methadon lijkt deze goed verdragen te worden door de zuigeling. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding of het kind verwacht.

## Interacties

- Methadon en buprenorfine: de interacties van de opioïden (zie 8.3).
- **Methadon: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2.).**
- Naltrexon: risico van ernstige ontweningsverschijnselen indien nog opioïden gebruikt worden, of binnen de week voor de start gebruikt werden.
- Buprenorfine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Naloxon is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Buprenorfine subcutaan (depotpreparaat): **in geval van intravasculaire injectie is er een risico van letsels ter hoogte van de bloedvaten of van trombo-embolische events.** Depotpreparaten kunnen problemen stellen in geval van overdosering.

## 10.6. Antiparkinsonmiddelen

Volgende geneesmiddelen worden besproken:

- levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor
- dopamine-agonisten
- catechol-O-methyltransferase-inhibitoren (COMT-inhibitoren)
- monoamineoxidase B-inhibitoren (MAO-B-inhibitoren)
- anticholinergica
- combinatiepreparaten.

## Plaatsbepaling

- De beschikbare antiparkinsonmiddelen hebben een effect op de symptomen en kunnen de



levenskwaliiteit van de patiënten verbeteren. Geen enkel middel beïnvloedt het onderliggende neurodegeneratieve proces.

- De behandeling is zowel medicamenteus (meestal levodopa-preparaten die alleen of samen met andere geneesmiddelen worden voorgeschreven) als niet-medicamenteus (bv. fysiotherapie, ergotherapie en logopedie).
- De huidige gegevens ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling bij patiënten vanaf een zekere leeftijd. Levodopa werkt sneller dan de dopamine-agonisten en geeft vaker ongewenste effecten zoals dyskinesieën. De keuze van de startbehandeling beïnvloedt de resultaten op lange termijn niet en zal afhangen van de klinische toestand van de patiënt.
- Er is sterke evidentie over het gebruik van levodopa en dopamine-agonisten bij motorische symptomen, in alle stadia van de ziekte.
- Om de motorische complicaties van levodopa te beperken, kan de dagdosis levodopa nog verder opgesplitst worden. Ook kan aan levodopa een dopamine-agonist, een MAO-B-inhibitor of een COMT-inhibitor toegevoegd worden ("*add-on-therapie*"); dit laat toe de dosis levodopa te verminderen.
- Het gebruik van preparaten met levodopa met verlengde afgifte vertraagt het ontstaan van motorische complicaties niet; ze kunnen 's avonds gebruikt worden om nachtelijke akinesie te voorkomen.
- Apomorfine subcutaan of levodopa (+ carbidopa) toegediend als gel via een duodenale sonde, zijn voorbehouden voor patiënten in latere stadia van de ziekte.
- De anticholinergica gebruikt bij de ziekte van Parkinson zijn vooral actief tegen de tremoren. Het is echter niet aangetoond dat hun effect op de tremoren groter is dan dit van levodopa. Hun gebruik is beperkt tot jongere patiënten gezien de talrijke ongewenste effecten.
- Amantadine heeft slechts een beperkte plaats als antiparkinsonmiddel. Het wordt vooral gebruikt bij de behandeling van levodopa-geïnduceerde dyskinesieën. Het is niet meer beschikbaar in België, maar het kan ingevoerd worden vanuit de ons omringende landen.
- Vaak treden in de loop van de ziekte psychische problemen op, vooral psychotische verschijnselen, depressie en cognitieve stoornissen. Het verlagen van de dosis van de medicatie (vooral van anticholinergica) kan verbetering geven.
- Clozapine is het best onderbouwd bij psychose. In geval van contra-indicaties wordt quetiapine als alternatief gebruikt.
- Over de werkzaamheid van quetiapine zijn er veel minder gegevens. Quetiapine wordt goed verdragen en geeft geen verergering van de motorische symptomen. Andere antipsychotica zijn gecontra-indiceerd wegens het risico van toename van motorische symptomen. Over de behandeling van depressie zijn er schaarse positieve gegevens; er werd een effect aangetoond met sommige TCA's (bv. nortriptyline), SSRI's (bv. citalopram en paroxetine) en SNRI's (bv. venlafaxine).
- Bij cognitieve stoornissen kunnen niet-medicamenteuze maatregelen, zoals fysieke of sociale activiteiten, een positief effect hebben op de cognitieve achteruitgang.

### 10.6.1. Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor

Levodopa is een precursor van dopamine. Levodopa wordt altijd geassocieerd aan een inhibitor van het perifere dopadecarboxylase die niet doorheen de bloedhersenbarrière gaat, om de perifere ongewenste effecten van dopamine (gastro-intestinale stoornissen, meer zeldzaam hartritmestoornissen) te verminderen.

#### Plaatsbepaling

- De huidige gegevens ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling bij patiënten vanaf een zekere leeftijd. Levodopa werkt sneller dan de dopamine-agonisten en geeft vaker ongewenste effecten zoals dyskinesieën. De keuze van de startbehandeling beïnvloedt de resultaten op lange termijn niet en zal afhangen van de klinische toestand van de patiënt.
- Levodopa + benserazide (een dopadecarboxylase-inhibitor) wordt gebruikt, ofwel in monotherapie in het beginstadium van de ziekte van Parkinson, ofwel in associatie met andere antiparkinsonmiddelen, dit om



de motorische complicaties door chronisch levodopagebruik tegen te gaan. In het preparaat voor toediening via een duodenale sonde, is levodopa geassocieerd aan carbidopa, eveneens een dopadecarboxylase-inhibitor.

- Het effect op de bradykinesie en de rigiditeit treedt snel op. Tremor is vaak moeilijker te behandelen, en het kan lang duren alvorens verbetering optreedt.

### **Contra-indicaties**

- Recent myocardinfarct, ernstige hartritmestoornissen.
- Psychose.
- Gesloten-hoekglaucoom.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Vroegtijdige, dosisafhankelijke en dikwijls voorbijgaande ongewenste effecten: nausea, diarree, orthostatische hypotensie.
- Vooral bij ouderen: psychische klachten, zoals agitatie, verwardheid en depressie; slaperigheid en plotse slaapaanvallen.
- Impulscontrolestoornissen met o.a. boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit: veel zeldzamer dan met dopamine-agonisten [zie Folia maart 2019].
- Na meerdere jaren behandeling met levodopa: geleidelijke afname van de werkingsduur (*wearing-off* of "eind van dosis-verslechtering"), dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen) en onvoorspelbare fasen van optreden en uitblijven van effect ("*on-off* fenomeen").
- Meer zeldzame laattijdige ongewenste effecten: hallucinaties, slapeloosheid, nachtmerries, psychose, delier; polyneuropathie.
- Maligne antipsychoticasyndroom bij plots stoppen (zelden) (zie *Inl.6.2.5.*).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- **Borstvoeding:** levodopa inhibeert de vrijstelling van prolactine, en kan op die manier de lactatie inhiberen.

### **Interacties**

- Verminderde resorptie van levodopa bij eiwitrijke maaltijden; best 30 minuten vóór of 1 uur na de maaltijd in te nemen.
- Verminderd effect van levodopa bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica.
- Verhoogd effect van levodopa door de COMT-inhibitoren (zie 10.6.3.) en de monoamineoxidase B-inhibitoren (zie 10.6.4.), met soms noodzaak voor dosisreductie.
- Hypertensieve crises bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Overdreven orthostatische hypotensie bij associëren met antihypertensiva en met andere middelen met hypotensief effect (zoals nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Verminderde resorptie van levodopa bij inname van ijzerpreparaten; een interval tussen de inname van beide middelen is aanbevolen.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Voorzichtigheid is geboden bij antecedenten van ulcus pepticum, hartfalen, hartritmestoornissen en coronairlijden; bij patiënten met chronisch open-hoekglaucoom; en in mindere mate bij diabetici (ontregeling van de glykemie).
- Plots onderbreken van de behandeling moet vermeden worden omwille van het risico van maligne antipsychoticasyndroom.



- Vooral bij ouderen moet de dosis traag verhoogd worden.
- Tijdens de behandeling kan de urine bruinzwart verkleuren ten gevolge van de metabolieten van levodopa.
- Er is bij patiënten met de ziekte van Parkinson een verhoogd risico op ontwikkeling van melanoom, een causale rol van medicatie is echter niet aangetoond.

### 10.6.2. Dopamine-agonisten

Bromocriptine is een ergotderivaat; apomorfine, pramipexol, ropinirol en rotigotine zijn geen ergotderivaten.

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.6.
- De dopamine-agonisten werken minder snel op de motorische klachten dan levodopa. Op lange termijn komen dystonie en dyskinesie minder vaak voor bij dopamine-agonisten. Dopamine-agonisten worden gebruikt voor de behandeling van *young or early onset Parkinson's disease*. Er moet rekening worden gehouden met frequente ongewenste effecten.
- De dopamine-agonisten worden gebruikt ofwel in monotherapie in het beginstadium van de ziekte van Parkinson, ofwel in associatie met levodopa om de motorische complicaties van chronisch levodopagebruik tegen te gaan. Deze dopamine-agonisten dienen in progressief toenemende dosis te worden toegediend.
- Gezien het risico van fibrotische reacties met ergotderivaten, is bromocriptine zeker geen eerste keuze (zie rubriek "Ongewenste effecten").
- Apomorfine wordt soms langs subcutane weg gebruikt gedurende langdurige of frequente periodes van therapieresistente akinesie ("off"-periodes). Het wordt toegediend via intermitterende injecties of via subcutaan infuus.
- Pramipexol, rotigotine en ropinirol worden soms gebruikt bij *restless legs syndrome* [zie *Folia februari 2015*].
- Bromocriptine wordt ook gebruikt voor het voorkomen of onderdrukken van lactatie om medische redenen [zie 6.8.].

#### Contra-indicaties

- Apomorfine: ademhalingsdepressie; dementie; psychotische stoornissen; leverinsufficiëntie (SKP).
- Bromocriptine: ernstige psychotische stoornissen of antecedenten ervan; ernstige cardiovasculaire aandoeningen, niet-gecontroleerde hypertensie; zwangerschapshypertensie, (pre-)eclampsie; inflammatoire fibrotische reacties, hartkleplijden.
- Ropinirol: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gelijkaardige effecten als de ongewenste effecten van levodopa: orthostatische hypotensie, nausea, obstipatie, slaperigheid.
- Hallucinaties en andere psychotische reacties.
- Slaperigheid en plotse slaapaanvallen; mogelijk negatieve invloed op het rijgedrag.
- Impulscontrolestoornissen (frequent) [zie *Folia februari 2003*]: boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit.
- Oedeem van de onderste ledematen.
- Risico van maligne antipsychoticasyndroom bij plots stoppen (zelden) (zie *Inl.6.2.5*).
- Bromocriptine: vaatspasmen en inflammatoire fibrotische reacties zoals pleuritis, pericarditis, retroperitoneale fibrose en hartklepletsels bij langdurig gebruik.
- Rotigotine: frequente huidreacties met de transdermale pleisters.



## Zwangerschap en borstvoeding

- De dopamine-agonisten inhiberen de vrijstelling van prolactine, en kunnen op die manier de lactatie inhiberen (*zie 6.8. en Folia november 2014*).

## Interacties

- Verminderd effect van dopamine-agonisten bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica.
- Uitgesproken sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Orthostatische hypotensie bij associëren met andere middelen met hypotensief effect (bv. nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Bromocriptine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Ropinirol is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Echocardiografisch onderzoek wordt aangeraden vóór starten van een behandeling met bromocriptine, nadien periodiek.
- Nood voor striktere follow-up bij nier- of leverfalen en bij de ziekte van Raynaud.
- Bromocriptine: ook strikte follow-up bij antecedenten van gastroduodenaal ulcus.
- Pramipexol en ropinirol: voorzichtigheid bij patiënten met psychische aandoeningen of ernstig cardiovasculair lijden.
- De rotigotinepleisters bevatten aluminium. Ze moeten bij MRI in de te onderzoeken zone verwijderd worden wegens risico van brandwonden [*zie Folia september 2012*].

## 10.6.3. COMT-inhibitoren

Entacapon en tolcapon zijn inhibitoren van het catechol-O-methyltransferase (COMT); ze verminderen de afbraak van levodopa en verlengen de werking ervan. Tolcapon is sinds mei 2020 uit de markt genomen.

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- COMT-inhibitoren hebben op zich geen antiparkinsoneseffect; ze zijn enkel zinvol in combinatie met levodopa om de akinesie tijdens de *off*-periodes te verminderen, maar met risico van verslechteren van de dyskinesie.

## Contra-indicaties

- Feochromocytoom.
- Voorgeschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom of niet-traumatische rhabdomyolyse.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Toename van de dopaminerge effecten (dyskinesie, nausea, anorexie, slaapstoornissen) bij associëren met levodopa; de dosis levodopa moet soms verminderd worden.
- Gastro-intestinale stoornissen, vooral diarree (lymfocyttaire colitis).
- Orthostatische hypotensie.
- Maligne antipsychoticasyndroom bij plots verminderen of stoppen van de dosis (zelden) (*zie Inl.6.2.5.*).
- Stijgen van de leverenzymen (zelden).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (zwangerschap: onvoldoende informatie beschikbaar, borstvoeding: geen informatie).



beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Verminderen van de dosis van levodopa of andere geassocieerde antiparkinsonmiddelen kan nodig zijn.

### 10.6.4. MAO-B-inhibitoren

Safinamide, selegiline en rasagiline zijn inhibitoren van het monoamineoxidase B (MAO-B) dat grotendeels verantwoordelijk is voor de centrale afbraak van dopamine.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- Selegiline en rasagiline worden gebruikt bij de ziekte van Parkinson ofwel in monotherapie om het gebruik van levodopa uit te stellen, ofwel in associatie met levodopa om de motorische complicaties van chronisch levodopagebruik tegen te gaan.
- Safinamide wordt enkel gebruikt in associatie met levodopa om de motorische complicaties door chronisch levodopagebruik tegen te gaan [*zie Folia mei 2016*].

#### Contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met andere MAO-inhibitoren.
- Rasagiline: retinopathie.
- Selegiline: gelijktijdige behandeling met SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva en sympathicomimetica, aanwezigheid van gastro-duodenaal ulcus.
- Rasagiline en safinamide: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Versterking van de ongewenste effecten van levodopa, met verergering van reeds bestaande dyskinesieën. Deze ongewenste effecten verminderen door verlaging van de dosering levodopa.
- Centrale effecten: hoofdpijn, slaperigheid, agitatie, hallucinaties, tremor.
- Hypotensie.
- Pijn in de borststreek.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Myopathie.
- Rash, monddroogte, stomatitis.
- Mictiestoornissen.
- Rasagiline: ook leukopenie, conjunctivitis.
- Safinamide: ook cataract en andere oculaire stoornissen.
- Selegiline: ook bradycardie; lichte verhoging van de leverenzymen.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding (geen informatie beschikbaar). Deze preparaten kunnen de melkproductie remmen.

#### Interacties

- Hypertensieve crises bij inname van tyraminerijke voeding en sympathicomimetica (zeldzaam).
- Serotoninesyndroom bij associëren met middelen met serotonerge werking, vooral SSRI's (*zie Inl.6.2.4.*).
- Rasagiline is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).





## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypertensie, aritmieën of angor, bij psychotische patiënten en bij antecedenten van gastro-duodenaal ulcus.
- Inname 's avonds wordt best vermeden.

### 10.6.5. Anticholinergica

Hieronder worden alleen de anticholinergica vermeld die bij de ziekte van Parkinson of bij geneesmiddelgeïnduceerde acute dystonieën gebruikt worden. Andere anticholinergica worden beschreven in 1.8.4.1. (*atropine*), 3.2. (*spasmolytica*) en 7.1. (*middelen bij overactieve blaas*).

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- Anticholinergica met centrale werking worden soms nog gebruikt bij de ziekte van Parkinson om tremoren tegen te gaan. Bij het begin van de behandeling worden ze soms als enige therapie gebruikt; meestal worden ze geassocieerd aan levodopa.
- Anticholinergica worden ook gebruikt, intramusculair of intraveneus, voor de behandeling van acute dystonieën door antipsychotica of verwante middelen zoals metoclopramide en alizapride. Er zijn momenteel geen anticholinergica voor parenterale toediening beschikbaar in België.
- Anticholinergica worden soms oraal gebruikt om de extrapiramidale ongewenste effecten van chronisch gebruikte antipsychotica tegen te gaan; systematisch en langdurig gebruik is af te raden aangezien ze tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren (*zie 10.2., rubriek "Ongewenste effecten"*).

#### Contra-indicaties

- Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).

#### Ongewenste effecten

- De klassieke anticholinerge ongewenste effecten (*zie Inl.6.2.3.*).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar naargelang de moleculen). Deze preparaten kunnen de melkproductie remmen.

#### Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect (*zie Inl.6.2.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- Misbruik van anticholinergica omwille van hun hallucinogene en euforiserende eigenschappen bij hoge doses werd beschreven.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen gezien het hoger risico van verwardheid en andere anticholinerge ongewenste effecten.

### 10.6.6. Combinatiepreparaten

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- De associatie op basis van levodopa, carbidopa en entacapon kan gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische complicaties ten gevolge van chronisch levodopagebruik.





## **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- Deze van de bestanddelen.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## **Posologie**

- De dosering dient te worden aangepast in functie van de vereiste dosis levodopa (*zie 10.6.1*).

## **10.7. Anti-epileptica**

De anti-epileptica kunnen geklasseerd worden volgens verschillende criteria. Een klinisch zinvolle classificatie is deze op basis van het werkingspectrum.

- Anti-epileptica met een breed spectrum, doeltreffend bij meerdere types van aanvallen:
  - valproïnezuur en valproaat
  - lamotrigine
  - levetiracetam en brivaracetam
  - topiramaat
  - perampnel
  - zonisamide.
- Anti-epileptica met een nauw spectrum, bv. doeltreffend bij focale epilepsie-aanvallen, of bij tonisch-clonische aanvallen zonder myoclonieën en zonder absences:
  - carbamazepine en oxcarbazepine
  - gabapentine
  - pregabaline
  - feneturide
  - fenobarbital en primidon
  - fenytoïne
  - tiagabine
  - lacosamide
  - cenobamaat.
- Anti-epileptica met beperkt gebruik:
  - ethosuximide
  - felbamaat
  - rufinamide
  - stiripentol
  - vigabatrine
  - sommige benzodiazepines (*zie 10.1.1*).

## **Plaatsbepaling**

- *Epilepsie*
  - De aanpak van epilepsie bestaat enerzijds uit de acute behandeling van tonisch-clonische aanvallen, anderzijds uit het eventueel starten van een chronische preventieve behandeling. De behandeling van langdurige of repetitieve tonisch-clonische aanvallen berust in eerste instantie op de toediening van een benzodiazepine (*zie 10.1.1 en Folia september 2015*).
  - Alle anti-epileptica hebben potentieel ernstige ongewenste effecten. De beslissing een patiënt langdurig op anti-epileptische therapie te stellen, mag pas genomen worden nadat de diagnose van epilepsie vaststaat.
  - Bij vele patiënten die een eerste epileptische aanval doorgemaakt hebben, lijkt afwachten gerechtvaardigd: het niet onmiddellijk starten van een chronische anti-epileptische behandeling lijkt het verloop van de epilepsie op lange termijn niet negatief te beïnvloeden. Eens de diagnose van



epilepsie vaststaat, is een chronische anti-epileptische behandeling echter bijna steeds aangewezen.

- In principe is bij starten van de anti-epileptische behandeling monotherapie te verkiezen met nadien aanpassen van de dosis, eventueel met behulp van plasmaconcentratiebepaling (voor valproïnezuur, carbamazepine, fenobarbital, lamotrigine en fenytoïne). Bij sommige epilepsiesyndromen is behandeling met meerdere anti-epileptica nodig.
- Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moet bij de keuze van het anti-epilepticum rekening worden gehouden met dit risico (*zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” en Folia april 2023*).
- Op welk ogenblik een chronische anti-epileptische behandeling kan worden gestopt, is niet duidelijk; deze beslissing dient op maat van de individuele patiënt genomen te worden. Verminderen van de dosis dient geleidelijk te gebeuren.
- Bij ouderen moet bij de keuze van het anti-epilepticum rekening worden gehouden met tolerantie, comorbiditeit en comediatie. Sommige EBM-bronnen geven de voorkeur aan lamotrigine en levetiracetam.
- *Andere indicaties*
  - Chronische neuropathische pijn: carbamazepine, gabapentine, pregabaline (*zie 8.1. en Transparantiefiche “Neuropathische pijn”*).
  - Terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid: gabapentine en topiramaat (*off-label, zie 10.5.1.*).
  - Bipolaire stoornissen: carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur en valproaat (*zie 10.3.8.*).
  - Profylactische behandeling van migraine: valproïnezuur, valproaat, topiramaat (*zie 10.9.2.*).
  - Veralgemeende angst, beperkte plaats bij de volwassene voor pregabaline; antidepressiva zijn de eerstekeuzegeneesmiddelen (*zie 10.3.*).
  - Overgewicht: topiramaat (*off-label, zie 10.7.1.4.*).

## Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Hematologische stoornissen, elektrolytenstoornissen, leverfunctiestoornissen, osteo-articulaire afwijkingen en, vooral bij ouderen, cognitieve stoornissen: frequent.
- Gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen, met inbegrip van suïcidegedachten.
- Hartritmestoornissen of geleidingsstoornissen met meerdere anti-epileptica.
- Ernstige oculaire problemen (inkrimping van het perifere gezichtsveld, glaucoom) met sommige anti-epileptica, bijvoorbeeld vigabatrine, zonisamide en topiramaat.
- Syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell met meerdere anti-epileptica.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*-syndroom (DRESS-syndroom, *zie Inl.6.2.6.*), met carbamazepine en oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne en lamotrigine, en gerapporteerd met perampanel, rufinamide en cenobamaat.
- Verstoring van het metabolisme van de schildklier voor sommige anti-epileptica zoals fenytoïne, carbamazepine en topiramaat.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit.** Bij gebruik in het kader van epilepsie rechtvaardigt dit risico in vele gevallen niet het stoppen van de medicatie gezien het teratogene risico moet afgewogen worden tegen het risico van epileptische aanvallen voor de foetus. Of epilepsie op zich het risico van majeure congenitale afwijkingen verhoogt, is onduidelijk: als er een risico is, neemt men aan dat dit zeer gering is. Bij gebruik buiten het kader van epilepsie moet er bij vrouwen met een zwangerschapswens vóór de conceptie nagegaan worden wat de mogelijke alternatieve behandelingen zijn (*zie Folia april 2023*).
- **Valproïnezuur moet vermeden worden tijdens de hele zwangerschap en mag niet voorgeschreven worden aan vrouwen op vruchtbare leeftijd, tenzij er geen alternatieven bestaan.** Het verhoogt het risico van congenitale afwijkingen (in het bijzonder aan de neuraalbuis) **meer dan andere anti-epileptica** [*zie Folia*



december 2014 en Folia maart 2015] en geeft neurologische ontwikkelingsstoornissen later bij het kind (zie 10.7.1.1.) (zie Folia april 2023).

- Ook voor **carbamazepine, ethosuximide, fenobarbital, fenytoïne en topiramaat** zijn er duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen. **Primidon** wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale misvormingen met primidon, vergelijkbaar met die van fenobarbital, is niet uit te sluiten.
- Voor recentere anti-epileptica zijn de risico's over gebruik tijdens de zwangerschap niet of onvoldoende gekend omdat de gegevens te beperkt (lacosamide, brivaracetam, tiagabine, perampanel, felbamaat, rufinamide, zonisamide, cenobamaat) of niet eenduidig (gabapentine, pregabaline) zijn (zie Folia april 2023).
- Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica (zie Folia april 2023). Sommige anti-epileptica kunnen sedatie veroorzaken bij de pasgeborene.
- Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne), waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben.
- Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie noodzakelijk en dient men aandacht te hebben voor de mogelijke interacties met anticonceptiva. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling belangrijk, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie. Bij zwangere vrouwen met epilepsie bij wie de behandeling wordt voortgezet, dient waar mogelijk te worden gekozen voor één enkel anti-epilepticum aan de laagst mogelijke dosis.
- Er bestaan specifieke voorwaarden voor het voorschrijven van **valproïnezuur** aan vrouwen in vruchtbare leeftijd [zie Folia juni 2018].
- Men dient bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en zeker periconceptioneel 0,4 mg foliumzuur per dag te geven, tot aan het einde van het eerste trimester (zie 14.2.2.6.). Hogere dosissen (4 mg) worden volgens onze standaardbronnen niet meer systematisch aangeraden bij vrouwen onder anti-epileptica.

## Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon, mogelijk ook carbamazepine en feneturide) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag).
- Vele anti-epileptica zijn sterk enzyminducerend (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.) en dit kan leiden tot talrijke interacties met andere middelen (o.a. en vitamine K-antagonisten), met vitamine D en met de anti-epileptica onderling. Een belangrijke interactie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Andere anti-epileptica zijn inhibitoren (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken; verminderen van de dosis dient geleidelijk te gebeuren, in het bijzonder voor fenobarbital, primidon, vigabatrine en benzodiazepines.

## Posologie

- De dosering voor gebruik bij epilepsie wordt hier alleen gegeven voor de courant gebruikte anti-epileptica. De dosering wordt ook gegeven voor sommige andere indicaties van anti-epileptica, bv. neuropathische pijn, trigeminusneuralgie, migraine.
- De gegeven doseringen zijn alleen richtinggevend en moeten individueel worden aangepast. Er worden geen doseringen gegeven voor kinderen.



## 10.7.1. Anti-epileptica met breed spectrum

### 10.7.1.1. Valproïnezuur en valproaat

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Valproïnezuur/valproaat is het eerstekeuzemiddel, tenzij bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd met mogelijke zwangerschapswens, bij vele vormen van idiopathische veralgemeende epileptische aanvallen die zich manifesteren als absences, myoclonische aanvallen en/of veralgemeende tonisch-clonische aanvallen. Het is ook een eerste keuze bij focale epilepsie-aanvallen al dan niet met secundaire veralgemening, alsook bij bepaalde syndromen bij kinderen.
- Valproïnezuur/valproaat wordt ook gebruikt bij de profylactische behandeling van migraine (*zie 10.9.2.*), maar deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.
- Valproïnezuur/valproaat wordt eveneens gebruikt bij bipolaire stoornissen (*zie 10.3.8.*) en intraveneus bij status epilepticus die niet reageert op benzodiazepines (deze indicaties worden niet in alle SKP's vermeld).
- Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma [*zie Folia juni 2018 en het symbool ▼ t.h.v. de specialiteiten*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Idiopathische veralgemeende epilepsie.
- Focale epilepsie-aanvallen al dan niet met secundaire veralgemening.
- Behandeling van een manische episode bij bipolaire stoornis als lithium gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen (niet alle SKP's).

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen.
- Bepaalde mitochondriale aandoeningen; daarom niet te gebruiken bij jonge kinderen met ontwikkelingsproblematiek van ongekende etiologie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Gastro-intestinale ongewenste effecten zoals nausea, braken, diarree: frequent. Pancreatitis.
- Gewichtstoename: frequent.
- Haaruitval (reversibel).
- Nadelige effecten op waakzaamheid en cognitieve functies; duizeligheid en tremor (zelden reversibel parkinsonisme).
- Acuut leverfalen, vooral bij zeer jonge kinderen met ernstige epilepsie en polyfarmacie (vooral bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne), meestal gedurende de eerste weken van de behandeling.
- Trombocytopenie met stollings- en bloedingsstoornissen.
- Onregelmatige menstruaties bij adolescenten.
- Encefalopathie bij plotse dosisverhoging.
- Klinisch tot uiting komen of verergeren van sommige aangeboren mitochondriale aandoeningen.



## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. en Folia juni 2018*
- **Zwangerschap is een contra-indicatie. Valproïnezuur verhoogt het risico van congenitale afwijkingen meer dan andere anti-epileptica, met o.a. neuraalbuisdefecten (zoals *spina bifida*) bij gebruik in het eerste trimester.**
- **Trombocytopenie, gestoorde bloedplaatjesaggregatie, fibrinogeendaling en hepatotoxiciteit bij de foetus en de pasgeborene bij gebruik door de moeder.**
- **Blootstelling in utero aan valproïnezuur kan ook het cognitieve functioneren van kinderen negatief beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme verhogen.**
- Valproïnezuur/valproaat gaat niet over in de moedermelk.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat bij associëren met carbapenems.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine en fenobarbital bij associëren met valproïnezuur/valproaat.
- Verhoging van het risico van encefalopathie bij associatie met fenytoïne, fenobarbital of topiramaat.
- Valproïnezuur is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en in het eerste jaar om de 3 maanden, daarna éénmaal per jaar; bij kinderen de eerste 6 maanden maandelijks.
- Bij hypo-albuminemie en bij ouderen lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect.

## Posologie

- De therapeutische plasmaconcentraties liggen tussen 40 en 100 µg/ml.

### 10.7.1.2. Lamotrigine

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Lamotrigine wordt ook gebruikt ter preventie van depressieve episodes bij bipolaire stoornissen (*zie 10.3.8.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Kinderen van 2 tot 12 jaar: als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale of veralgemeende epilepsie-aanvallen en van het syndroom van Lennox-Gastaut, en in monotherapie ter behandeling van absences.
- Patiënten ouder dan 12 jaar: in monotherapie of als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale of veralgemeende epilepsie-aanvallen en van het syndroom van Lennox-Gastaut.
- Preventie van depressieve episoden bij bipolaire stoornissen.

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Rash (zeer frequent); het risico neemt toe bij te snelle verhoging van de dosis of in associatie met valproïnezuur/valproaat. Zelden andere huidafwijkingen, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).



- Misselijkheid, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, vertigo, ataxie, tremor, diplopie en zelden aseptische meningitis.
- Verslechtering van bepaalde types myoclonieën en bepaalde epilepsiesyndromen.
- Ritmestoornissen (zelden).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica (*zie Folia april 2023*).
  - Tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels aanzienlijk dalen zodat dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn. Maandelijks controle van de plasmaconcentratie tijdens de zwangerschap en de eerste twee weken post partum is aangeraden (plasmaconcentraties van 3 tot 13 mg/l).
- Borstvoeding: lamotrigine gaat over in de moedermelk, soms kan het volgende ongewenste effecten veroorzaken bij het kind: slaperigheid, apneu, huiduitslag en slecht drinken.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Verhoogd risico van rash bij gelijktijdige behandeling met valproïnezuur/valproaat.
- Daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met orale anticonceptiva en met inductoren van het UDP-glucuronyltransferase (o.a. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine).
- Ook orale anticonceptiva kunnen de plasmaconcentraties van lamotrigine doen dalen, met tijdens de pilvrije week een toename van de lamotrigine-plasmaconcentraties en risico van toxiciteit. Er zijn gevallen van zwangerschap gemeld bij vrouwen die orale hormonale anticonceptiva en lamotrigine gebruikten (er zijn geen gegevens beschikbaar voor hormonale anticonceptiva via andere toedieningswegen). *Zie ook Folia november 2021.*
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met valproïnezuur/valproaat.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*

### 10.7.1.3. Levetiracetam en brivaracetam

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Brivaracetam lijkt niet werkzaam dan zijn analoog levetiracetam. Hun veiligheidsprofiel is vergelijkbaar [*zie Folia november 2018*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Levetiracetam
  - Monotherapie voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening vanaf de leeftijd van 16 jaar.
  - *Add-on* bij focale epilepsie vanaf de leeftijd van 1 maand, en bij tonisch-clonische aanvallen en epilepsie met myoclonieën vanaf de leeftijd van 12 jaar.
- Brivaracetam
  - *Add-on* bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar.

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*



- Slaperigheid, moeheid, duizeligheid en prikkelbaarheid (frequent).
- Suïcidegedachten en -gedrag die frequenter voorkomen bij adolescenten; gedragsstoornissen bij kinderen [zie *Folia november 2018*].
- Hoofdpijn, gastro-intestinale last.
- Levetiracetam: ook rash, diplopie en trombocytopenie (zelden).
- Brivaracetam: ook griepig syndroom en luchtweginfecties, neutropenie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*
- Zwangerschap: op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Er zijn geen farmacokinetische interacties beschreven met levetiracetam.
- Brivaracetam is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*), maar het risico van interacties lijkt beperkt, en vooral belangrijk bij gelijktijdig gebruik van rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*

### 10.7.1.4. Topiramaat

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Topiramaat is ook onderbouwd als profylactische behandeling van migraine bij volwassenen (*zie 10.9.2.*).
- Topiramaat wordt ook off-label gebruikt bij terugvalpreventie in het kader van alcoholafhankelijkheid (*zie 10.5.1.*) en bij overgewicht (*zie 10.7.1.4.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Monotherapie vanaf 6 jaar of als *add-on* vanaf 2 jaar bij focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie) of tonisch-clonische aanvallen, en bij refractaire vormen van het syndroom van Lennox-Gastaut.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap, zeker wanneer gebruikt als profylactische behandeling van migraine gezien de alternatieven.**

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vaak: vertraging van de cognitieve functies (bv. woordvindingsstoornissen), slaperigheid, moeheid, paresthesieën, depressie, tremor, ataxie, duizeligheid, hoofdpijn, anorexia en gewichtsverlies, misselijkheid, diarree, nasofaryngitis, nierstenen; zelden: acuut glaucoom en metabole acidose.
- Dehydratie en hitteberoerte, vooral bij kinderen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- **Zwangerschap is een absolute contra-indicatie voor gebruik van topiramaat als profylactische behandeling van migraine. Bij gebruik bij epilepsie dient het zoveel mogelijk vermeden te worden tijdens**



de zwangerschap. Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect (vooral gespleten lip/gehemelte, laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur (*small for gestational age*), signalen van neurologische ontwikkelingsstoornissen (verhoogd risico van autismespectrumstoornis en verstandelijke beperking). Topiramaat in hoge dosis (> 200 mg/d) vermindert de werking van orale anticonceptiva (kans op pilfalen).

- Borstvoeding: topiramaat wordt in de moedermelk uitgescheiden; diarree, slaperigheid, prikkelbaarheid en onvoldoende gewichtstoename bij de zuigeling kunnen optreden.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Topiramaat in hoge dosis (> 200 mg/d) versterkt mogelijk de lithiumtoxiciteit.
- Topiramaat is een inhibitor van CYP2C19 en substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Topiramaat aan hoge dosis (vanaf 200 mg per dag of meer) induceert CYP3A4: een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Patiënten met een predispositie voor niersteenvorming kunnen een verhoogd risico hebben op nierstenen.

### 10.7.1.5. Perampanel

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Patiënten ouder dan 12 jaar: als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale (met of zonder secundaire generalisatie) of veralgemeende epilepsie-aanvallen.

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Neurologische stoornissen: duizeligheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, gestoorde coördinatie met risico van vallen voornamelijk bij ouderen.
- Psychotische stoornissen, voornamelijk bij het opstarten van de behandeling.
- Gewichtstoename.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*
- Perampanel vermindert de werkzaamheid van progestageen bevattende anticonceptiva, zie rubriek "Interacties".

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Verminderde doeltreffendheid van progestageen bevattende orale anticonceptiva; het gebruik van een bijkomende, niet-hormonale anticonceptiemethode wordt aanbevolen.
- Perampanel is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).





## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*

### 10.7.1.6. Zonisamide

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Zonisamide heeft geen meerwaarde ten opzichte van de ruime keuze aan beschikbare anti-epileptica en is enkel te gebruiken na het falen van of intolerantie voor de eerstekeuzebehandelingen [*zie Folia maart 2019*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Volwassenen: in monotherapie voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie).
- Volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar: als *add-on*-behandeling voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie).

#### Contra-indicaties

- Allergie voor pinda's of soja.
- Overgevoeligheid voor sulfamiden.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Neurologische stoornissen: vermindering van de eetlust, duizeligheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, verwardheid; diplopie.
- Verhoogd risico op nierstenen, voornamelijk bij predispositie voor nierstenen.
- Gewichtsverlies, gastro-intestinale stoornissen.
- Huidreacties die soms ernstig zijn (Stevens-Johnson-syndroom, syndroom van Lyell, DRESS syndroom (*zie Inl.6.2.6.*)).
- Vooral bij kinderen, risico van dehydratie en hitteberoerte.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*
- Borstvoeding: zonisamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het gebruik van zonisamide wordt afgeraden.

#### Interacties

- *Zie 10.7.*
- Zonisamide is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Bij kinderen is het raadzaam om het gewicht en het bicarbonaatgehalte te controleren, en voorzorgen te nemen om dehydratie en hitteberoerte te voorkomen.



## 10.7.2. Anti-epileptica met nauw spectrum

### 10.7.2.1. Carbamazepine en oxcarbazepine

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Carbamazepine is één van de best onderzochte middelen bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.
- Carbamazepine is niet aangewezen bij absences, atone en myoclonische aanvallen aangezien het deze kan verergeren.
- Carbamazepine is ook een onderbouwde keuze bij bipolaire stoornissen (*zie 10.3.8.*) en bij neuropathische pijn (*zie 8.1.*), o.a. trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie.
- Oxcarbazepine is een derivaat van carbamazepine dat minder interacties geeft.
- Oxcarbazepine wordt soms off-label gebruikt bij trigeminusneuralgie.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Carbamazepine
  - Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.
  - Bipolaire stoornissen.
  - Trigeminusneuralgie, glossofaryngeale neuralgie.
- Oxcarbazepine: focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.

#### Contra-indicaties

- Atrioventriculair blok.
- Antecedenten van beenmergdepressie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Verergering, soms tot myoclonische of niet-convulsieve *status epilepticus*, bij sommige veralgemeende vormen van epilepsie zoals epilepsie met absences.
- Frequente en soms ernstige allergische reacties; o.a. zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson. Het risico blijkt hoger bij patiënten die drager zijn van het HLA-B\*1502-allel. 25 tot 30% van de patiënten die allergisch zijn voor carbamazepine, zijn dit ook voor oxcarbazepine. Er is ook kruisallergie met fenytoïne, fenobarbital en primidon.
- Duizeligheid, ataxie, slaperigheid, moeheid, diplopie, hoofdpijn.
- Aplastische anemie, leukopenie en trombocytopenie.
- Leverfunctiestoornissen, dyslipidemia, osteoporose.
- Hyponatriëmie, meer uitgesproken met oxcarbazepine, en frequenter bij ouderen.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- **Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect van carbamazepine.** De gegevens over oxcarbazepine zijn beperkt; een teratogeen risico kan niet uitgesloten worden.
- Carbamazepine kan door inductie van CYP3A4 de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen.
- Het gebruik van carbamazepine (in de afgelopen 4 weken) vermindert de werkzaamheid van de morning-afterpil met levonorgestrel.
- Carbamazepine en oxcarbazepine gaan over in de moedermelk. Bij gebruik tijdens de



borstvoedingsperiode kan een effect op het kind niet uitgesloten worden.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Carbamazepine is een substraat van CYP3A4 en CYP2C8, en inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 en P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met o.a. daling van het effect van de vitamine K-antagonisten en van sommige antibiotica.
- Oxcarbazepine induceert eveneens CYP3A4, maar minder sterk dan carbamazepine.
- Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Carbamazepine induceert in het begin van de behandeling ook zijn eigen metabolisme, met een belangrijke variabiliteit van de plasmaconcentraties tot gevolg (*zie "Bijzondere voorzorgen"*).
- Verlaging van de plasmaconcentratie van carbamazepine bij chronisch overmatig alcoholgebruik.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Regelmatige opvolging van de hematologische, nier- en leverfuncties en natriumgehalte voor het opstarten en tijdens het gebruik.
- Periodieke evaluatie van de plasmaconcentraties is nuttig bij niet-gecontroleerde epilepsie, wijzigen van behandeling, controle van therapietrouw, zwangerschap, kinderen of adolescenten en bij vermoeden van ongewenste effecten.
- Bij patiënten van Aziatische origine dient vóór de behandeling gescreend te worden op de aanwezigheid van het HLA-B\*1502-allel. Indien aanwezig, mag carbamazepine niet gebruikt worden vanwege het risico op ernstige huidreacties.
- Doordat carbamazepine zijn eigen metabolisme induceert, zijn plasmaspiegels slechts na enkele weken betrouwbaar. Het kan het nodig zijn de dosis na enkele weken aan te passen.

## Posologie

- Langzaam verhogen van de dosis bij het begin van de behandeling wordt aangeraden.
- De therapeutische plasmaconcentraties van carbamazepine liggen tussen 4 en 11 µg/ml en deze van oxcarbazepine tussen 7 en 35 µg/ml.
- Vormen met verlengde/gereguleerde afgifte met stabielere plasmaconcentraties zijn te verkiezen bij epilepsie.

### 10.7.2.2. Gabapentine

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Gabapentine wordt ook gebruikt bij neuropathische pijn (*zie 8.1.*).
- Gabapentine wordt soms *off-label* gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculaire pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [*zie Folia februari 2018*].
- Gabapentine wordt soms *off-label* gebruikt bij de terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid (*zie 10.5.1.*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (als *add-on*-behandeling of eventueel in monotherapie).
- Neuropathische pijn.



## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vooral duizeligheid, slaperigheid, ataxie, dysarthrie, nystagmus, paresthesie, convulsies, moeheid, hoofdpijn, tremor, visusstoornissen, jeuk, spierpijn, gewrichtspijnen, impotentie, erectiestoornissen, gewichtstoename, perifeer oedeem, gastro-intestinale klachten, gingivitis, griepig syndroom en hypertensie.
- Risico van afhankelijkheid en misbruik.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Gabapentine versterkt het euforisch effect van opioïden, de sedatie en de respiratoire depressie.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7. en Folia februari 2020.*
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen.
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik.

### 10.7.2.3. Pregabaline

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Pregabaline wordt ook gebruikt bij neuropathische pijn (*zie 8.1.*) en bij veralgemeende angst bij volwassenen (*zie 10.1.*).
- Pregabaline wordt soms *off-label* gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculaire pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [*zie Folia februari 2018 en Folia februari 2020*].
- Het wordt ook *off-label* gebruikt, zonder veel argumenten, bij fibromyalgie en *restless legs syndrome*.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (steeds als *add-on*-behandeling).
- Neuropathische pijn.
- Veralgemeende angst bij volwassenen.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vooral gewichtstoename, perifeer oedeem, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, tremor, moeheid, hoofdpijn, gewrichtspijn, impotentie, visusstoornissen.
- Verhoogd risico van ademhalingsdepressie en hartritmestoornissen.
- Toename van suïcidegedachten, suïcide, slaperigheid overdag, agressiviteit.
- Risico van afhankelijkheid en misbruik.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** de gegevens over de risico's bij het gebruik van pregabaline tijdens de zwangerschap zijn tegenstrijdig (*zie Folia april 2023*).
- **Borstvoeding:** het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen informatie beschikbaar).



## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Pregabaline versterkt het euforisch effect van opioïden, de sedatie en de respiratoire depressie.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij bekend hartfalen.
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik.

### 10.7.2.4. Fenobarbital en primidon

Primidon wordt gedeeltelijk in fenobarbital omgezet.

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- De plaats van fenobarbital en van primidon bij de behandeling van epilepsie is heel beperkt. Omwille van hun ongewenste effecten zijn ze bij geen enkele vorm van epilepsie de eerste keuze.
- Primidon is aan lage dosis doeltreffend bij essentiële tremor (indicatie niet vermeld in de SKP).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen, focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen.
- Fenobarbital intraveneus: *status epilepticus* als benzodiazepines niet het verwachte effect hebben.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Fenobarbital: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Nausea.
- Sedatie, ataxie, diplopie; paradoxale agitatie bij kinderen.
- Ongunstig effect op lange termijn op gedrag (o.a. verhoogd risico op suicidaliteit) en cognitie, vooral bij kinderen en ouderen.
- Osteoporose, musculoskeletale aantasting.
- Megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Ernstige onttrekkingsverschijnselen, die fataal kunnen zijn bij plots stoppen.
- Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, exfoliatieve dermatitis, systemische lupus erythematodes.
- Intraveneuze vorm: hypotensie, shock, apneu; ernstige weefselnecrose bij subcutane of extravasculaire injectie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- **Er zijn duidelijke bewijzen voor een teratogeen effect.**
- **Er zijn meer en meer aanwijzingen dat blootstelling in utero of in de eerste levensjaren aan fenobarbital het cognitieve functioneren van kinderen negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme kan verhogen.**



- Primidon wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale afwijkingen, vergelijkbaar met dit van fenobarbital, is niet uit te sluiten.
- Fenobarbital en primidon kunnen de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).
- Borstvoeding: fenobarbital en primidon worden in de moedermelk uitgescheiden. Gebruik tijdens de borstvoedingsperiode is te mijden.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Fenobarbital en primidon zijn inductoren van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met o.a. verminderd effect van de vitamine K-antagonisten. Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden.
- Fenobarbital is daarenboven een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Het gebruik van fenobarbital of primidone bij personen ouder dan 65 jaar kan risicovol zijn wegens de vele interacties, fysieke afhankelijkheid en de risico's bij overdosering.

## Posologie

- De therapeutische plasmaconcentraties van fenobarbital in monotherapie liggen tussen 12 en 30 µg/ml, lager bij ouderen.

### 10.7.2.5. Fenytoïne

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Fenytoïne (syn. difenylhydantoïne) wordt soms gebruikt bij veralgemeende tonisch-clonische aanvallen en focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening, maar het is geen eerstekeuze-preparaat. Fenytoïne mag niet gebruikt worden om absences te behandelen.
- Fenytoïne wordt soms ook als antiaritmicum gebruikt (*zie 1.8.2.*).
- Fenytoïne voor intraveneuze toediening is uit de markt genomen in november 2019.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen en focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Hartritmestoornissen.
- Nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vestibulaire en cerebellaire stoornissen met ataxie, nystagmus en dysarthrie. Deze symptomen kunnen bij sommige patiënten vergezeld zijn van tremor en nervositas, of gevoel van dronkenschap en moeheid.
- Tandvleeshyperplasie, dysmorfie van het aangezicht en hypertrichose bij langdurige toediening, vooral bij jongeren.



- Macrocytose en megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Allergische huidreacties, gaande tot syndroom van Stevens-Johnson, vooral bij HLA-B\*1502-dragers (personen van Aziatische afkomst). Er is kruisallergie met carbamazepine.
- DRESS (zie Inl.6.2.6.).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Er zijn duidelijke bewijzen van een teratogeen effect: er zijn duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen en er zijn meldingen van neurologische ontwikkelingsstoornissen (verhoogd risico van autismespectrumstoornis en negatief effect op de cognitieve ontwikkeling van het kind).**
- Fenytoïne kan de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).
- Fenytoïne gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Het kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

## Interacties

- Zie 10.7.
- Verlaging van de plasmaconcentratie bij chronisch overmatig alcoholgebruik.
- Fenytoïne is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19, en een inductor van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.), met o.a. zowel verhoogd als verminderd effect van de vitamine K-antagonisten. Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.
- Verhogen van de dosis moet zeer geleidelijk gebeuren, gezien de niet-lineaire kinetiek.
- Bij patiënten met diabetes mellitus kan fenytoïne de glucoseconcentraties verhogen.

## Posologie

- Bij herhaalde toediening worden de *steady-state* plasmaconcentraties slechts na ongeveer één week bereikt, gezien de lange halfwaardetijd (ongeveer 20 uur).
- De therapeutische plasmaconcentraties liggen bij volwassenen tussen 10 en 20 µg/ml, bij ouderen tussen 5 en 15 µg/ml.

### 10.7.2.6. Tiagabine

## Plaatsbepaling

- Zie 10.7.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen vanaf 12 jaar.

## Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Duizeligheid, moeheid en slaperigheid.



- Meer zeldzaam tremor, concentratiestoornissen, diarree, emotionele labiliteit, ecchymosen en visusstoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Tiagabine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- In te nemen tijdens de maaltijd om een snelle plasmaconcentratiepiek te voorkomen.

### 10.7.2.7. Lacosamide

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Monotherapie of *add-on*: behandeling bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.
- Enkel *add-on*: behandeling van primair veralgemeende tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

## Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vooral duizeligheid, hoofdpijn, diplopie, nausea.
- Atrioventriculaire geleidingsstoornissen met risico van ritmestoornissen en syncopes.
- DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Pruritus.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Verhoogd risico van atrioventriculaire geleidingsstoornissen bij associëren met andere geneesmiddelen die de geleiding beïnvloeden (bv. carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne, pregabaline en bepaalde antiaritmica).

### 10.7.2.8. Cenobamaat

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*





## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* bij focale epilepsie met of zonder secundair veralgemeende aanvallen bij volwassenen.

## Contra-indicaties

- Familiaal kort-QT-syndroom.

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

## Interacties

- Cenobamaat is een inductor van CYP2B6 en CYP3A4 en een inhibitor van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- De doeltreffendheid van orale anticonceptiva kan verminderd worden door gelijktijdig gebruik.

## 10.7.3. Anti-epileptica met beperkt gebruik

### 10.7.3.1. Ethosuximide

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Ethosuximide wordt gebruikt bij absences bij kinderen en volwassenen bij onvoldoende effect van of contra-indicatie voor andere anti-epileptica. Het is niet doeltreffend bij andere types van epilepsie.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Aplastische anemie.
- Irritatie van de gastro-intestinale tractus.
- Ataxie, hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid.
- Agressie, acute paranoïde psychose.
- Erythemateuze rash, urticaria, Stevens-Johnsonsyndroom, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- **Zwangerschap: er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect.**
- **Borstvoeding wordt afgeraden.** Ethosuximide gaat over in de moedermelk; bij het kind zijn o.a. sufheid en problemen met het drinken beschreven.

#### Interacties

- *Zie 10.7.*
- Ethosuximide is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*



### 10.7.3.2. Felbamaat

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Felbamaat wordt voorbehouden voor de behandeling van refractaire vormen van het syndroom van Lennox-Gastaut vanwege mogelijk ernstige ongewenste effecten.

#### Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van hematologische stoornissen.
- Voorgeschiedenis van leverstoornissen.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Aplastische anemie.
- Hepatotoxiciteit, gaande tot acuut leverfalen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Slaapstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, visusstoornissen.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (zwangerschap: onvoldoende informatie beschikbaar, borstvoeding: geen informatie beschikbaar).

#### Interacties

- *Zie 10.7.*
- Felbamaat zou de werkzaamheid kunnen verminderen van orale anticonceptiva die gestodeen bevatten [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Regelmatige hematologische en hepatische controle, vooral in de eerste maanden van de behandeling.

### 10.7.3.3. Rufinamide

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Rufinamide wordt voorgesteld als *add-on*-behandeling bij epileptische crises geassocieerd aan het syndroom van Lennox-Gastaut.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Ontstaan van status epilepticus.
- Vooral slaperigheid, duizeligheid, ataxie, visusstoornissen, hoofdpijn.
- Braken.

#### Zwangerschap

- *Zie 10.7.*

#### Interacties

- *Zie 10.7.*



- Rufinamide is een inductor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.). Een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

#### 10.7.3.4. Stiripentol

##### Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Stiripentol is voorbehouden voor de behandeling van ernstige myoclonische epilepsie bij de zuigeling (syndroom van Dravet), in combinatie met clobazam en valproaat.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige myoclonische epilepsie bij de zuigeling (SMEI, syndroom van Dravet).

##### Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van delirium of psychose.

##### Ongewenste effecten

- Anorexie, gewichtsdeling, slapeloosheid, slaperigheid.
- Ataxie, hypotonie, dystonie, diplopie.
- Reversibele neutropenie, rash.

##### Interacties

- Stiripentol is een inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

#### 10.7.3.5. Vigabatrine

##### Plaatsbepaling

- De plaats van vigabatrine is zeer beperkt vanwege de ernstige ongewenste effecten.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Add-on-behandeling bij resistente focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening, en in monotherapie bij de behandeling van infantiele spasmen (syndroom van West).

##### Contra-indicaties

- Gezichtsvelddefecten.

##### Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Vooral slaperigheid, nervositas, agressie, paranoïde reacties, depressieve verschijnselen, concentratie- en geheugenstoornissen, verwardheid, vertigo, visusstoornissen en hoofdpijn, paresthesieën, alopecie, misselijkheid, braken, gewichtstoename.
- Irreversibele retina-afwijkingen met concentrische vernauwing van het gezichtsveld.
- Psychose en gewichtstoename bij langdurige behandeling.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7.



## Interacties

- *Zie 10.7.*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Controle van het gezichtsveld minstens jaarlijks. Volgens sommige richtlijnen dient een controle van het gezichtsveld plaats te vinden om de 3 maanden tijdens de behandeling, en 3 en 6 maanden na stopzetting van de behandeling.

## 10.8. Middelen bij spierspasticiteit

### Plaatsbepaling

- Het effect van deze middelen bij spastische spieraandoeningen is meestal gering en wordt vaak slechts bekomen bij doses die heel wat ongewenste effecten geven.
- Het effect van deze middelen moet ongeveer 2 maanden na opstarten klinisch geëvalueerd worden om, op basis van de risicobaten-verhouding, te oordelen over het voortzetten of stoppen van de behandeling.
- *Benzodiazepines* (zie 10.1.1.) hebben een effect op de spasticiteit, maar vanwege hun sederende eigenschappen worden ze in de praktijk enkel gebruikt bij nachtelijke spasmen.
- *Baclofen* en *tizanidine* hebben een gunstig effect op spasticiteit ten gevolge van cerebrale vaatstoornissen, multiple sclerose en amyotrofe laterale sclerose (ALS).
- *Baclofen* wordt soms intrathecaal via geïmplanteerde pomp gebruikt bij diffuse spasticiteit resistent tegen oraal toegediende geneesmiddelen. Het wordt ook off label gebruikt bij alcoholontwenning (zie 10.5.1.).
- *Dantroleen* is alleen beschikbaar voor injectie en wordt nu enkel gebruikt voor de behandeling van maligne hyperthermie.
- *Botulinetoxine* injecties worden gebruikt bij focale spasticiteit van gladde of gestreepte spieren, zoals de focale spasticiteit van de ledematen, de cervicale dystonie, of voor overactieve blaas (zie 7.1.). Botulinetoxine wordt ook gebruikt voor andere aandoeningen, zoals axillaire hyperhidrose, speekselvloed, blefarospasme, of bij chronische migraine (zie 10.9.2.).
- *Cannabisextracten* (cannabinoïden) hebben, wanneer toegevoegd aan andere antispastische behandelingen, een gunstig effect op de matig tot ernstige spasticiteit door multiple sclerose (zie 10.14.). Deze verbetering is beperkt en betreft slechts een minderheid van de patiënten [zie *Folia december 2019*].
- *Fampridine* (syn. 4-aminopyridine), een pyridinederivaat, wordt gebruikt om gangstoornissen door spasticiteit te beperken bij patiënten met multiple sclerose. De doeltreffendheid van fampridine is gering, en de risico-batenverhouding is onzeker [zie *Folia juni 2017*].

### Contra-indicaties

- Baclofen intrathecaal: lokale of systemische infectie.
- Botulinetoxine: spierziekten zoals *myasthenia gravis*; infectie ter hoogte van de injectieplaats; acute urineretentie bij de behandeling van blaasaandoeningen.
- Cannabinoïden: antecedenten van psychiatrische stoornissen; periode van borstvoeding.
- Dantroleen: acute spierspasmen; leverinsufficiëntie (SKP).
- Fampridine: antecedenten van epilepsie, nierinsufficiëntie (SKP).
- Tizanidine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Baclofen en tizanidine: nausea, sedatie, hypotensie, verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, tremor, epilepsie.
- Botulinetoxine: in functie van de lokalisatie van de injectie spierzwakte op afstand van de injectieplaats,



blefaroptosis, dysfagie. Zelden anafylactische reacties; zeer zelden en mogelijk fataal: aritmieën, myocardinfarct en aspiratiepneumonie.

- Cannabinoïden: anorexie, gastro-intestinale stoornissen, moeheid, slaperigheid, duizeligheid, syncope, aandachts- en geheugenstoornissen, verwardheid, hallucinaties, angst, depressie, stemmingsstoornissen, suïcidedachten, delirium.
- Dantroleen: sufheid, diarree, nausea, spierzwakte, ernstige leverstoornissen die laattijdig kunnen optreden.
- Fampridine: gastro-intestinale stoornissen, urineweginfecties, angst, slapeloosheid, duizeligheid. Epilepsie-aanvallen en hartaritmieën werden waargenomen bij hoge doses.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Baclofen: bij oraal gebruik van 80 mg per dag baclofen tijdens de zwangerschap kunnen onthoudingsverschijnselen (convulsies) optreden bij het pasgeboren kind.
- Cannabinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

## Interacties

- Baclofen, cannabinoïden, dantroleen en tizanidine: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Tizanidine is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Cannabidiol is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Tetrahydrocannabinol is een substraat van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Fampridine: risico van epilepsie-aanvallen bij associatie met geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen (zie Inl.6.2.8.).
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus) en van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

## Bijzondere voorzorgen

- Risico van onttrekkingsverschijnselen bij stoppen van de meeste spierrelaxantia.
- Baclofen en tizanidine: starten aan lage dosis en traag opbouwen tot een optimaal therapeutisch effect bereikt is; voorzichtigheid bij leverinsufficiëntie; valrisico bij CVA-patiënten en oudere patiënten door oversedatie; verhoogd risico van verwardheid bij chronische nierinsufficiëntie.
- Botulinetoxine: voor de verschillende specialiteiten komen de eenheden niet overeen, en zijn de indicaties en terugbetalingsmodaliteiten verschillend.
- Cannabinoïden: voorzichtigheid bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen en bij patiënten met antecedenten van drugs- of geneesmiddelenmisbruik. Het besturen van voertuigen tijdens het gebruik van cannabinoïden kan leiden tot een inbreuk op de wegcode.
- Fampridine: voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen.

## 10.9. Antimigrainemiddelen

### 10.9.1. Middelen bij de acute migraineaanval

#### Plaatsbepaling

- Medicamenteuze behandeling van migraine vereist volgens de Belgische richtlijn *Migraine* een juiste diagnose. Het is zinvol om de patiënt een hoofdpijndagboek te laten bijhouden om de diagnose van migraine te stellen of meer inzicht te krijgen in de factoren die een invloed hebben op de migraine.
- Bij de behandeling van een migraineaanval is het van belang reeds bij de eerste symptomen van hoofdpijn een geneesmiddel te starten. De keuze van de behandeling hangt af van de ernst van de crisis en van de individuele respons. Voor een lichte aanval worden meestal niet-opioïde analgetica (bv.



paracetamol, acetylsalicylzuur) of een NSAID (bv. ibuprofen, naproxen of diclofenac) gebruikt, eventueel geassocieerd met een gastroprokineticum (bv. alizapride, domperidon of metoclopramide). Bij ernstige migraine worden specifieke antimigrainemiddelen aangeraden (bv. triptanen).

- Triptanen: er zijn geen argumenten dat de kleine verschillen in doeltreffendheid of ongewenste effecten gerapporteerd tussen de orale triptanen onderling, een klinische betekenis hebben. Wel kunnen verschillen in werkingsduur en farmacokinetiek de keuze mee bepalen. Bij onvoldoende effect van orale triptanen bij vorige episodes kan subcutaan sumatriptan in auto-injector wel nog actief zijn.
- Voor ergotderivaten is de risico-batenverhouding negatief, gezien het gebrek aan degelijke studies, hun onvoorspelbaar effect en hun ongewenste effecten. Enkel oraal ergotamine in combinatie met coffeïne is nog beschikbaar (zie 10.9.1.2.); deze combinatie is af te raden.
- CGRP-receptor antagonisten: rimegepant, een antagonist van de receptor voor het calcitonin gene-related peptide (CGRP), is vergund voor de acute behandeling van migraine. Het middel kan ook profylactisch gebruikt worden (zie 10.9.2.). Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van een aanvalsbehandeling met rimegepant bij patiënten voor wie triptanen niet werken of gecontra-indiceerd zijn. Er is een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van een aanvalsbehandeling met rimegepant bij patiënten die al profylactisch rimegepant nemen of een andere profylactische behandeling krijgen.
- Kinderen en adolescenten: ook bij kinderen en adolescenten komt migraine frequent voor. Ibuprofen is werkzaam bij de acute migraineaanval bij kinderen. Verschillende triptanen werden bestudeerd bij kinderen en adolescenten, maar deze studies toonden een zeer groot placebo-effect en slechts een kleine winst van de medicatie. Gebruik bij kinderen en adolescenten is niet vermeld in de SKP's, tenzij vanaf 12 jaar bij de nasale toedieningsvorm van sumatriptan 10 mg.
- Hoofdpijn door medicatieovergebruik: langdurig en te frequent gebruik van specifieke antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) of analgetica (paracetamol, acetylsalicylzuur en combinaties met bv coffeïne) kan de frequentie van de hoofdpijnklachten doen toenemen en hoofdpijn door medicatie-overgebruik induceren. Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn treedt sneller op met de triptanen en de ergotderivaten dan met analgetica. De overmatig gebruikte middelen kunnen abrupt worden gestopt, maar dit kan een tijdelijke verergering van de hoofdpijn veroorzaken en ontwenningverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid [zie *Folia februari 2006*].
- Noch de triptanen, noch de ergotderivaten hebben profylactisch gebruik als indicatie.
- Het is onduidelijk of menstruele migraine een specifieke aanpak behoeft. Studies van goede methodologische kwaliteit ontbreken voor eerstelijnsanalgetica zoals acetylsalicylzuur, paracetamol en NSAID's; alleen sommige triptanen werden beperkt bestudeerd en bleken werkzamer dan placebo.

### 10.9.1.1. Triptanen

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute behandeling van de hoofdpijn bij migraine met of zonder aura, met inbegrip van menstruele migraine.

#### Contra-indicaties

- Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie.
- Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd).
- Triptanen mogen niet gegeven worden als reeds ergotderivaten gebruikt worden.



- Eleptritan, rizatriptan: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Zolmitriptan: ritmestoornissen, Wolff-Parkinson-Whitesyndroom.
- Almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Zwaar en drukkend gevoel in de borststreek; het kan in zeldzame gevallen gaan om coronaire spasmen, maar dit risico is gering in afwezigheid van coronairlijden of niet-gecontroleerde hypertensie; hartkloppingen.
- Nausea, braken, slaperigheid en duizeligheid.
- Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij overmatig chronisch gebruik (zie 10.9.1.).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de meeste ervaring bestaat met sumatriptan. Er zijn geruststellende resultaten i.v.m. incidenteel gebruik van sumatriptan in het eerste trimester. Er zijn minder gegevens beschikbaar over gebruik van sumatriptan in het tweede en derde trimester. Met sommige triptanen zijn bij proefdieren embryotoxische effecten gezien.
- Borstvoeding: sumatriptan en eletriptan zijn waarschijnlijk veilig tijdens borstvoeding.

## Interacties

- Verhoogd risico van coronaire spasmen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten; tussen de toediening van beide moet een interval gerespecteerd worden van minstens 24 uur na toediening van een ergotderivaat, en van minstens 6 uur na toediening van een triptaan.
- Een risico van serotoninesyndroom (zie Inl.6.2.4.) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking is gesuggereerd, maar de onderbouwing is zwak.
- Rizatriptan: risico van sterk verhoogde plasmaconcentraties bij associëren met propranolol.
- Rizatriptan, sumatriptan en in mindere mate zolmitriptan: moclobemide inhibeert hun metabolisatie, met verhoogd risico van ongewenste effecten tot gevolg.
- Almotriptan en eletriptan zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Almotriptan is ook een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.); eletriptan is daarenboven een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Frovatriptan is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Zolmitriptan is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Door overmatig gebruik van triptanen kan de migraine chronisch worden. Triptanen mogen daarom niet meer dan 10 dagen per maand gebruikt worden.

## Posologie

- Het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens eenzelfde migraineaanval die niet reageert op een eerste dosis, wordt afgeraden. Er wordt dan aangeraden om een niet-opioïd analgeticum of een NSAID te gebruiken.
- Indien er wel een antwoord op de eerste dosis is, maar de symptomen komen terug, dan kan de toediening herhaald worden.
  - Bij een orale of nasale toediening mag een 2 en 3 dosis worden ingenomen, maar moet men minstens 2 uur wachten tussen de dosissen (en 4 uur voor naratriptan).
  - Voor de subcutane injectie bedraagt de maximale dosis 2 injecties per 24 uur. Men dient minstens 1 uur tussen 2 injecties te laten.
  - De maximum dosis per 24 uur moet gerespecteerd worden.



### 10.9.1.2. Ergotderivaten in combinatiepreparaten

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1.
- Enkel ergotamine in combinatie met coffeïne is nog beschikbaar; deze combinatie is af te raden.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Migrainecrisis en vasculaire hoofdpijn.

#### Contra-indicaties

- Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie.
- Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd).
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Nausea, braken, epigastrische pijn, diarree, paresthesieën, koude extremiteiten, zelden *claudicatio intermittens* en angor.
- Weefselnecrose (ergotisme) ten gevolge van vaatspasmen bij overdosering, bij langdurig gebruik of bij overgevoeligheid.
- Inflammatoire fibrotische reacties bij chronisch gebruik van sommige ergotderivaten, zoals pleuritis, pericarditis en/of retroperitoneale fibrose, maar ook hartklepletsels.
- Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij te frequent gebruik (zie 10.9.1.).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **De ergotderivaten zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (uitlokken van uteruscontracties, risico van foetale hypoxie) en de periode van borstvoeding.**

#### Interacties

- Verhoogd risico van vaatspasmen en weefselnecrose bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, andere ergotderivaten,  $\beta$ -blokkers, heparines, triptanen of sympathicomimetica.
- Verhoogd risico van coronaire spasmen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten; tussen de toediening van beide moet een interval gerespecteerd worden van minstens 24 uur na toediening van een ergotderivaat, en van minstens 6 uur na toediening van een triptaan.
- Serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (zie Inl.6.2.4.).
- Ergotamine en dihydro-ergotamine zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

#### Bijzondere voorzorgen

- De ergotderivaten mogen niet profylactisch of frequent (niet meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt.

### 10.9.1.3. CGRP-receptor antagonisten

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1.
- Zie 10.9.2.





## Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen.
- Preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben.

## Ongewenste effecten

- Misselijkheid.
- Overgevoeligheid, waaronder dyspneu en ernstige rash.

## Interacties

- Rimegepant is een substraat van CYP3A4 en P-gp (zie Tabel 1c. en Tabel 1d. in Inl.6.3.). Volgens de SKP is gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van rimegepant tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP wordt gebruik tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.
- De voor- en nadelen van borstvoeding dienen volgens de SKP afgewogen te worden vooraleer een behandeling te starten of staken.

## Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten.
- Rimegepant moet worden vermeden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

## 10.9.2. Profylactische middelen

Als profylactische middelen worden gebruikt:

- $\beta$ -blokkers (zie 1.5.): metoprolol (indicatie vermeld in sommige SKP's) en propranolol (SKP)
- anti-epileptica: valproïnezuur (*off-label*) en topiramaat (SKP) (zie 10.7.)
- flunarizine (SKP)
- amitriptyline (SKP) (zie 10.3.)
- erenumab, fremanezumab en galcanezumab (SKP)
- botulinetoxine bij chronische migraine (indicatie vermeld in sommige SKP's) (zie 10.8.)
- rimegepant en atogepant (SKP) (zie 10.9.1.3.).

Voor volgende middelen is er geen of slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid:

- riboflavine (magistraal, 400 mg p.d.)
- lisinopril (*off-label*) (zie 1.7.1.)
- candesartan (*off-label*) (zie 1.7.2.)
- SSRI's (*off-label*) en venlafaxine (*off-label*) (zie 10.3.).

## Plaatsbepaling

- Een profylactische behandeling kan overwogen worden bij patiënten met 2 of meer aanvallen per maand en bij invaliderende aanvallen die niet reageren op de acute behandeling.
- Profylactische behandeling vermindert de ernst en de frequentie van de aanvallen, maar kan deze niet altijd volledig voorkomen. Men beschouwt een halvering van het aantal migrainedagen als succesvol.
- $\beta$ -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (vooral metoprolol en propranolol,



indicatie vermeld in de SKP), hebben, op basis van de beschikbare evidentie, de beste risico-batenverhouding. Ook atenolol en bisoprolol blijken werkzaam (indicatie niet vermeld in de SKP).

- Valproïnezuur, topiramaat, amitriptyline en flunarizine kunnen gebruikt worden wanneer  $\beta$ -blokkers onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden. **Valproïnezuur en topiramaat zijn gecontra-indiceerd voor migraineprofylaxe bij zwangerschap en zijn dus met grote voorzichtigheid te gebruiken bij jonge vrouwen.** Bij kinderen en adolescenten met migraine zijn noch amitriptyline noch topiramaat doeltreffender gebleken dan placebo, bovendien geven ze meer ongewenste effecten [zie *Folia juni 2017*].
- Voor riboflavine, lisinopril, candesartan en venlafaxine is er beperkt bewijs van doeltreffendheid.
- Monoklonale antilichamen: Erenumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) *receptor*. Galcanezumab en fremanezumab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen het neuropeptide CGRP, gelinkt aan de migraine fysiopathologie. Al deze monoklonale antilichamen zijn vergund voor de preventieve behandeling van episodische of chronische migraine bij volwassen patiënten, die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben. De plaats van monoklonale antilichamen ten opzichte van de andere beschikbare profylactische antimigrainemiddelen is nog onduidelijk [zie *Folia augustus 2021 en Folia juni 2023*].
- CGRP-receptor antagonisten: Rimegepant en atogepant zijn laagmoleculaire antagonisten van de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) *receptor*, ook wel gepants genoemd (zie 10.9.1.3.). Deze middelen zijn vergund voor de preventieve behandeling van migraine bij volwassen patiënten, die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben: atogepant zowel voor episodische als chronische migraine; rimegepant enkel voor episodische migraine. De plaats van de CGRP-receptor antagonisten ten opzichte van de andere beschikbare profylactische antimigrainemiddelen is nog onduidelijk (zie *Folia april 2023* en *Folia maart 2024*). Rimegepant is eveneens vergund voor de acute behandeling van migrainee (zie 10.9.1.).
- Het effect van een profylactische behandeling kan pas na 2 tot 3 maanden geëvalueerd worden; voor het botulinetoxine is dat pas na 6 maanden. Men moet regelmatig met de patiënt de noodzaak van een profylactische behandeling herevalueren bv. aan de hand van een hoofdpijnkalendar. Afbouw van een preventieve behandeling kan worden overwogen na 6 tot 12 maanden succesvolle behandeling.
- Bij zeer invaliderende migraine worden soms verschillende profylactische middelen geassocieerd, maar hierover bestaat nauwelijks gecontroleerd onderzoek.
- Injecties met botuline-toxine (zie 10.8.4.) hebben een beperkt effect bij chronische migraine, een zeer ernstige maar zeldzame vorm van migraine (minstens 15 dagen per maand hoofdpijn waarvan minstens 8 dagen gepaard met migraine, gedurende minimum 3 maanden).
- Over profylaxe bij menstruele migraine ontbreken kwaliteitsvolle studies. De plaats van hormonale anticonceptiva en hormonale postmenopauzale middelen bij migraine zonder aura is onduidelijk; bij migraine met aura zijn oestrogenen gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico van CVA.

### 10.9.2.1. Flunarizine

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.9.2.

#### Contra-indicaties

- Antecedenten van depressie.

#### Ongewenste effecten

- Sedatie.
- Depressie.
- Gewichtstoename.
- Extrapiramidale symptomen.



## Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

### 10.9.2.2. Monoklonale antilichamen bij migraine

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste vier migrainedagen per maand hebben.

#### Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Obstipatie (vooral met erenumab).
- Pruritus.
- Verergering van fenomeen van Raynaud.
- Ernstige overgevoelighedsreacties (Quincke-oedeem, anafylactische reacties, urticaria,...) kunnen optreden binnen enkele minuten tot een maand na toediening.
- Erenumab: ook spierspasmen.
- Fremanezumab: ook duizeligheid, bronchitis.
- Galcanezumab: ook duizeligheid.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Er werden geen directe of indirecte schadelijke effecten vastgesteld bij het dier, maar uit voorzorg worden monoklonale antilichamen tijdens de zwangerschap best vermeden.

#### Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met syndroom van Raynaud en/of sclerodermie.
- Farmacovigilantiegegevens suggereren een verhoogd risico van optreden of verergeren van hypertensie bij sommige patiënten. Dit risico is vooral gemeld met erenumab, maar niet uit te sluiten voor galcanezumab en fremanezumab.
- De behandeling dient te worden opgestart door een neuroloog of neuropsychiater.

### 10.9.2.3. CGRP-receptor antagonisten

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Atogepant: Preventieve behandeling van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben.
- Rimegepant:
  - Acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen.
  - Preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben.

#### Ongewenste effecten

- Misselijkheid.



- Misselijkheid. Overgevoeligheid, waaronder ernstige rash.
- Atogepant: ook obstipatie.

## Interacties

- Rimegepant is een substraat van CYP3A4 en P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*). Volgens de SKP is gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden.
- Atogepant is een substraat van CYP3A4, van P-gp en van OATP1B1/OATP1B3. In geval van gebruik van krachtige inhibitoren van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*) of van OATP (bv. ciclosporine, ritonavir) moet de dosis verminderd worden tot 10 mg p.d.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van CGRP-receptor antagonist tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP's wordt gebruik tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.
- De voor- en nadelen van borstvoeding dienen volgens de SKP's afgewogen te worden vooraleer een behandeling te starten of staken.

## Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten in de meerderheid van de klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten.
- Atogepant: de dosis moet beperkt worden tot 10 mg p.d. bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
- Rimegepant en atogepant moeten worden vermeden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

## 10.10. Cholinesterase-inhibitoren

Deze stoffen inhiberen de enzymatische hydrolyse van acetylcholine, en daardoor wordt een verhoogd effect van deze neurotransmitter gezien op gestreepte en gladde spieren, en ter hoogte van het centrale zenuwstelsel.

Voor de cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer, zie 10.11. Cholinesterase-inhibitoren worden ook lokaal gebruikt bij glaucoom (zie 16.4.1.).

Neostigmine is niet meer beschikbaar sinds mei 2021.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Antagonisme van de niet-depolariserende curarisantia.
- Postoperatieve darm- of blaasatonie.
- *Myasthenia gravis*.

### Contra-indicaties

- Astma.
- Urinewegobstructie.

### Ongewenste effecten

- Ongewenste cholinerge effecten (nausea, braken, prikkeling van het centrale zenuwstelsel, bradycardie, bronchospasme); de meeste ervan kunnen tegengegaan worden door atropine (1 mg traag i.v.) (zie 1.8.4.1.).

## Interacties

- Wederzijds antagonisme bij associëren van cholinesterase-inhibitoren en middelen met anticholinerg effect.



- Verlenging van het effect van depolariserende curarisantia zoals suxamethonium.
- Verminderd effect van niet-depolariserende curarisantia.

## 10.11. Anti-Alzheimermiddelen

Volgende geneesmiddelen worden gebruikt bij de ziekte van Alzheimer:

- Cholinesterase-inhibitoren
- Memantine
- *Ginkgo biloba*.

Er is geen onderbouwing voor het gebruik van middelen bij vaatstoornissen (zie 1.10.) bij de ziekte van Alzheimer.

### Plaatsbepaling

- Zie *Transparantiefiche "Dementie", Folia mei 2016 en Folia augustus 2018*.
- De plaats van deze middelen bij ziekte van Alzheimer is beperkt, gezien hun effect bescheiden is en zij nogal veel ongewenste effecten hebben. Er zijn geen argumenten voor een neuroprotectief effect of voor een preventief effect ten opzichte van het ontstaan van ziekte van Alzheimer, noch in de algemene populatie, noch bij mensen met milde cognitieve stoornissen.
- Het is niet duidelijk in hoeverre de anti-Alzheimermiddelen de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving verbeteren; deze middelen werden vergund (geregistreerd) op basis van testen voor cognitieve functie en niet op basis van studies met het behoud van dagelijks functioneren als eindpunten. Het is evenmin aangetoond dat deze geneesmiddelen de nood voor opname in een gespecialiseerde instelling kunnen uitstellen.
- De cholinesterase-inhibitoren met centrale werking hebben een bescheiden en tijdelijk gunstig effect op de cognitieve functie bij sommige patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer; men kan niet voorspellen welke patiënten zullen reageren. De verschillende cholinesterase-inhibitoren lijken onderling vergelijkbaar te zijn qua doeltreffendheid.
- Met de cholinesterase-inhibitoren werd ook bij dementie gerelateerd aan de ziekte van Parkinson, bij Lewy body-dementie en bij vasculaire dementie in sommige studies een bescheiden en tijdelijk gunstig effect vastgesteld. Bij de ziekte van Parkinson kan verergering van de motorische symptomen het gebruik van de cholinesterase-inhibitoren onmogelijk maken.
- Memantine wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderde ziekte van Alzheimer, maar de winst lijkt twijfelachtig.
- Of combineren van twee anti-Alzheimermiddelen voordelen biedt, is controversieel. Er zijn geen gecontroleerde studies die twee cholinesterase-inhibitoren combineren; over de combinatie van een cholinesterase-inhibitor met memantine zijn de resultaten tegenstrijdig.
- Het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract EGb 761 heeft geen bewezen effect bij patiënten met ziekte van Alzheimer. De vele voedingssupplementen die *Ginkgo biloba* bevatten, werden nauwelijks of niet bestudeerd.
- Heel wat andere voedingssupplementen worden zonder veel evidentie voorgesteld ter preventie en behandeling van de ziekte van Alzheimer.
- In uitzonderlijke gevallen kunnen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer met gedragsstoornissen antipsychotica nodig zijn. Voor het gebruik van antipsychotica bij gedragsstoornissen gerelateerd aan dementie, zie 10.2.. Het is niet bewezen dat de cholinesterase-inhibitoren een gunstig effect hebben op dementie-gerelateerde gedragsstoornissen. Een aantal niet-medicamenteuze interventies zijn goed onderbouwd.
- Voor andere middelen die gebruikt worden voor de behandeling van dementie (zoals omega-3-vetzuren, vitamine B-preparaten, vitamine E, foliumzuur, piracetam, selegiline, nimodipine, hormonale substitutietherapie, NSAID's, antiaggregantia, corticosteroïden, statines en naftidrofuryl) is er geen bewezen effect.



### 10.11.1. Cholinesterase-inhibitoren

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.11.*

#### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Galantamine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Nausea, braken, diarree, gewichtsverlies, hypersalivatie.
- Profuus zweten.
- Bradycardie, hypertensie, sino-atriale en atrioventriculaire blok, supraventriculaire geleidingsstoornissen.
- Urinaire incontinentie.
- Duizeligheid, hoofdpijn, tremor, uitlokken of verergeren van extrapiramidale symptomen of van de ziekte van Parkinson.
- Agitatie, verwarring, angst, slaapstoornissen, convulsies.
- Donepezil en mogelijk ook galantamine: ook verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes* (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).
- Galantamine: Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose.

#### Interacties

- Verhoogd risico van extrapiramidale ongewenste effecten bij associëren met antipsychotica.
- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten (bradycardie, syncope, hartgeleidingsstoornissen, ritmestoornissen) bij associëren met middelen met cardiaal effect (o.a.  $\beta$ -blokkers, verapamil en diltiazem) en met middelen die *torsades de pointes* kunnen uitlokken (*zie Inl.6.2.2.*).
- Verminderd effect van niet-depolariserende curarisantia (*zie 18.1.3.*).
- Verlenging van het effect van depolariserende curarisantia zoals suxamethonium.
- Wederzijds antagonisme bij associëren van cholinesterase-inhibitoren en middelen met anticholinerg effect [*zie Folia juni 2008*].
- Donepezil en galantamine zijn substraten van CYP3A4 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- Sommige pleisters op basis van rivastigmine bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Ze moeten in de te onderzoeken zone verwijderd worden bij MRI omwille van risico van brandwonden [*zie Folia september 2012*].

### 10.11.2. Memantine

Memantine is een antagonist van de glutamaatreceptoren (type NMDA).

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.11.*

#### Ongewenste effecten

- Hallucinaties, verwardheid, agitatie, duizeligheid, hoofdpijn, moeheid, bradycardie en atrioventriculair blok.

#### Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met middelen met anticholinerg



effect (zie *Inl.6.2.3.*) en van dopaminerge ongewenste effecten bij associëren met dopaminerge geneesmiddelen.

### 10.11.3. Ginkgo biloba

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.11.

#### Ongewenste effecten

- Convulsies bij personen met antecedenten van epilepsie [zie *Folia augustus 2003*].
- Bloedingsrisico.

## 10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington

#### Plaatsbepaling

- Tetrabenazine heeft antidopaminerge effecten. Het wordt voorgesteld bij de symptomatische behandeling van de ziekte van Huntington (chorea). Ook antipsychotica kunnen in deze indicatie gebruikt worden indien de choreatische bewegingen zeer invaliderend zijn.

#### Contra-indicaties

- Parkinsonisme.
- Depressie, suïcidegedachten.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Duizeligheid, extrapiramidale symptomen.
- Asthenie, slaperigheid, verwardheid, slapeloosheid.
- Angst, depressie (soms ernstig).
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Maligne antipsychoticasyndroom (zelden).

#### Interacties

- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect en met alcohol.
- Tetrabenazine is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.

## 10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)

#### Plaatsbepaling

- Riluzol vertraagt in beperkte mate de progressie van amyotrofe laterale sclerose (ALS); het heeft geen effect op de symptomen, ook niet op de spasticiteit. De respons is zeer individueel wisselend, waarschijnlijk door de heterogeniteit van de ziekte.



## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Asthenie, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, nausea, stijging van de serumtransaminasen, anafylactische reacties en angio-oedeem.

## Interacties

- Riluzol is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.

## 10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)

Volgende geneesmiddelen worden gebruikt bij multiple sclerose (MS).

- Basisbehandeling
  - Eerstelijnsbehandeling:
    - interferonen  $\beta$ -1a en  $\beta$ -1b (zie 12.3.2.3.2.)
    - glatirameeracetaat (zie 12.3.2.4.5.)
    - teriflunomide (zie 12.3.2.4.8.)
    - dimethylfumaraat (zie 12.3.2.4.4.)
    - ozanimod en ponesimod (zie 12.3.2.4.4.).
  - Tweedelijnsbehandeling:
    - fingolimod en siponimod (zie 12.3.2.4.7.)
    - natalizumab (zie 12.3.2.4.6.)
    - alemtuzumab (zie 12.3.2.4.1.)
    - cladribine (zie 12.3.2.4.3.)
    - ocrelizumab (zie 12.3.2.4.2.)
    - ofatumumab (zie 12.3.2.4.2.)
    - mitoxantron (zie 13.1.3.1.).
- Aanpak van de spierspasmen
  - baclofen (zie 10.8.)
  - botulinetoxine (zie 10.8.).
  - cannabis (zie 10.8.)
  - fampridine (zie 10.8.)
  - tizanidine (zie 10.8.)

## Plaatsbepaling

- Multiple sclerose (MS) wordt onderverdeeld in een aantal types, afhankelijk van het klinisch verloop. De drie belangrijkste vormen van MS zijn:
  - Recidiverende en herstellende MS (*Relapsing-Remitting MS*).
  - Primair progressieve MS (*Primary-Progressive MS*).
  - Secundair progressieve MS (*Secondary-Progressive MS*).
- De behandeling van MS berust op de behandeling van exacerbaties, een basisbehandeling (preventie van exacerbaties) en de behandeling van de chronische symptomen.
- Behandeling van exacerbaties
  - De behandeling bestaat meestal uit intraveneuze toediening van een corticosteroïd (bv. methylprednisolon). Soms worden perorale corticosteroïden toegediend.
- Preventie van exacerbaties





- De behandeling wordt individueel aangepast in functie van patiëntfactoren (comorbiditeit, zwangerschapswens, ...), de ziekte (prognostische factoren, ...), en de ongewenste effecten die de patiënt bereid is te aanvaarden.
- De beschikbare geneesmiddelen zijn voornamelijk geïndiceerd bij *Relapsing-Remitting MS*.
  - Interferonen  $\beta$ , glatirameer, ozanimod, ponesimod, teriflunomide [zie *Folia december 2014*] en dimethylfumaraat, zijn eerstelijnsbehandelingen voor ambulatoire patiënten met *Relapsing-Remitting MS*. Ze verminderen het aantal exacerbaties en nieuwe laesies op beeldvorming; ze hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie. Hun langetermijneffecten zijn onvoldoende gekend. Volgens de SKP zijn ozanimod en ponesimod enkel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met *Relapsing-Remitting MS* met actieve ziekte.
  - Alemtuzumab [zie *Folia februari 2015*], cladribine, fingolimod, natalizumab [zie *Folia januari 2014*] en mitoxantron zijn tweedelijnsbehandelingen bij RRMS (en mogen enkel worden voorgeschreven door experts in het domein). Ze geven een hoger risico op ernstige ongewenste effecten dan de eerstelijnsmiddelen.
  - Ocrelizumab [zie *Folia april 2018*], ofatumumab [zie *Folia oktober 2021*] en siponimod [zie *Folia december 2021*] zijn tweedelijnsbehandelingen. De exacte plaats van deze middelen is nog niet duidelijk.
- Behandeling van primair progressieve MS: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van ocrelizumab [zie *Folia april 2018*]. Het vroegtijdig starten van ocrelizumab lijkt een gunstig effect te hebben, maar er is nood aan bijkomend onderzoek om de winst op lange termijn te beoordelen.
- Behandeling van secundair progressieve MS: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van sommige interferonen  $\beta$  en siponimod. De risico-batenverhouding van siponimod is onduidelijk.
- Aanpak van de chronische symptomen
  - Vermoeidheid: amantadine (niet meer beschikbaar in België) en bepaalde psychostimulantia (o.a. modafinil, zie 10.4.) worden gebruikt, maar de doeltreffendheid is twijfelachtig.
  - Spasticiteit: het beste onderbouwd zijn orale toediening van baclofen of tizanidine (zie 10.8.). Andere behandelingen zoals benzodiazepines, of een injectie met dantroleen of met botulinetoxine worden eveneens gebruikt. Voor cannabis [zie *Folia september 2015 en Folia december 2019*] en fampridine [zie *Folia juni 2017*] is de evidentie beperkt.
  - Tremor en ataxie:  $\beta$ -blokkers, bepaalde anti-epileptica (bv. primidon; zie 10.7.) of clonazepam (zie 10.1.) kunnen in sommige gevallen zinvol zijn, maar ongewenste effecten beperken hun gebruik.
  - Pijn bij MS is vaak neuropathisch van aard [zie 8.1. en *Transparantiefiche "Neuropathische pijn"*].
  - Trigemineusneuralgie: carbamazepine (zie 10.7.2.1.) is de eerste keuze. Bij onvoldoende doeltreffendheid kan een ander anti-epilepticum (bv. gabapentine) worden gebruikt.
  - Overactieve blaas met urge-incontinentie is frequent bij patiënten met MS; anticholinergica, botulinetoxine injecties, en in mindere mate het  $\beta$ -mimeticum mirabegron kunnen gebruikt worden [zie 7.1.1. en *Transparantiefiche "Urine-incontinentie"*].



## 11. Infecties

- 11.1. Antibacteriële middelen
- 11.2. Antimycotica
- 11.3. Antiparasitaire middelen
- 11.4. Antivirale middelen

In dit hoofdstuk worden de geneesmiddelen gebruikt bij infecties besproken. In de rubrieken Plaatsbepaling wordt waar relevant onder de hoofding (“Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk”) wordt waar relevant verwezen naar de “Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk” (editie 2022), uitgegeven door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC). De BAPCOC-gids ambulante praktijk is integraal beschikbaar in het Repertorium online als 11.5., en er is ook een pdf versie beschikbaar: klik *hier*. BAPCOC en APB hebben steekkaarten ontwikkeld op basis van de BAPCOC-gids editie 2022: voor de steekkaart “Indicaties”, klik *hier*; voor de steekkaart “Innamemodaliteiten”, klik *hier*.

De BAPCOC-richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen zijn beschikbaar via <http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/nl/documenten/richtlijnen-voor-anti-infectieuze-behandeling-ziekenhuizen-2017-volledig>.

In Tabel 11a. in 11.1. worden de belangrijkste pathogene micro-organismen vermeld.

### 11.1. Antibacteriële middelen

#### Werkingsmechanisme

- Antibiotica blokkeren specifieke vitale metabole processen bij gevoelige bacteriën zodat hun groei hetzij geremd wordt (bacteriostatisch effect), hetzij definitief gestopt wordt (bactericide effect). Het onderscheid tussen bacteriostatische en bactericide werking is gebaseerd op *in vitro* analyses en is niet gemakkelijk te vertalen naar de kliniek. De idee dat bactericide antibiotica superieur zijn aan bacteriostatische antibiotica bij ernstige infecties wordt niet ondersteund door klinische gegevens. Zelfs bij klassieke indicaties voor een bactericid antibioticum (endocarditis, meningitis, osteomyelitis en neutropene sepsis) is een goede uitkomst met bacteriostatische antibiotica gerapporteerd.
- Belangrijker is dat een antibacterieel effect slechts optreedt vanaf een bepaalde concentratie van het antibioticum, de minimale inhiberende concentratie (MIC); als de concentratie beneden de MIC daalt, herneemt meestal de bacteriële groei.
  - Voor de meeste antibioticaklassen (bv. penicillines, cefalosporines) wordt aangenomen dat de tijdsduur waarbij de serumconcentratie boven de MIC blijft, cruciaal is voor de werking. Deze duur hangt af van de toegediende dosis, maar vooral van het tijdsinterval tussen twee toedieningen dat afhangt van de snelheid waarmee het geneesmiddel wordt geëlimineerd uit het lichaam (gemeten via de halfwaardetijd). Goed spreiden van de innames is essentieel.
  - Voor andere antibiotica (bv. aminoglycosiden, chinolonen) is vooral de bereikte piekconcentratie belangrijk omwille van het bestaan van een zogenaamd “postantibiotisch” effect (tijdelijke inhibitie van microbiële groei zelfs nadat concentraties van het antibioticum niet meer aantoonbaar zijn); voor deze antibiotica volstaat dus minder frequente toediening dan wat men volgens de halfwaardetijden zou verwachten.

#### Resistentie

- De aandacht voor de wereldwijde resistentieproblematiek is groot [zie *Folia oktober 2019* en *Folia november 2022*].
- Een MIC is steeds een gemiddelde voor een populatie kiemen: sommige stammen hebben een hogere, sommige een lagere MIC. Bij concentraties van een antibacterieel middel onder of net boven de MIC van de kiem worden alleen de meest gevoelige micro-organismen geremd terwijl de minder gevoelige, d.w.z. deze met (partiële) resistentie, doorgroeien. Zo kan tijdens een antibioticumbehandeling een meer



resistente kloon uitgeselecteerd worden. Om dit te vermijden dient een voldoende hoge dosis met voldoende frequentie toegediend te worden. Bij kiemen met een partiële resistentie kan een nog hogere antibioticumdosering wel nog werkzaam zijn. Bij respiratoire infecties moet men bijvoorbeeld rekening houden met de partiële resistente pneumokok, en zal men hogere doses amoxicilline moeten gebruiken dan bijvoorbeeld bij erythema migrans.

- Resistentie kan van nature aanwezig zijn ("natuurlijke resistentie"), kan door spontane mutatie ontstaan of kan door uitwisseling van genetisch materiaal overgedragen worden tussen verschillende bacteriële stammen ("verworven resistentie"). Bij selectiedruk door blootstelling aan antibiotica kunnen reeds aanwezige resistente kiemen snel in aantal toenemen.

Tabel 11a. CLASSIFICATIE VAN DE VOORNAAMSTE MICRO-ORGANISMEN IN DE HUMANE PATHOLOGIE

#### **Gram-positieve kokken**

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis* en andere coagulase-negatieve stafylokokken

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes* (groep A,  $\beta$ -hemolytisch) en groepen C en G

*Streptococcus agalactiae* (groep B,  $\beta$ -hemolytisch)

*Streptococcus viridans*

*Streptococcus gallolyticus* groep D

*Peptostreptococcus* (anaërobe streptokok)

*Streptococcus pneumoniae* (pneumokok)

*Enterococcus species*

#### **Gram-negatieve kokken**

*Neisseria gonorrhoeae* (gonokok)

*Neisseria meningitidis* (meningokok)

*Moraxella catarrhalis*

#### **Gram-positieve staafjes**

Aerobe

- *Bacillus anthracis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Listeria monocytogenes*

Anaerobe

- *Clostridioides difficile* (vroeger *Clostridium difficile*)
- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium tetani*

#### **Gram-negatieve staafjes**

Aerobe

- Enterobacteriën
  - *Citrobacter species*
  - *Enterobacter cloacae en aerogenes*
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Proteus mirabilis*
  - *Providencia rettgeri, Morganella morganii, Proteus vulgaris en Providencia stuartii*
  - *Salmonella Typhi* en andere *salmonellae*
  - *Serratia species*
  - *Shigella species*
  - *Yersinia enterocolitica*
- Andere Gram-negatieve staafjes
  - *Acinetobacter species*
  - *Bordetella pertussis*



- *Brucella*
- *Calymmatobacterium granulomatis*
- *Campylobacter species*
- *Francisella tularensis*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Haemophilus influenzae*
- *Helicobacter pylori*
- *Legionella pneumophila*
- *Leptotrichia buccalis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Vibrio cholerae*

#### Strikt anaerobe

- *Bacteroides fragilis* en *non-fragilis*
- *Fusobacterium species*
- *Prevotella species*
- *Porphyromonas species*

#### Zuurvaste staven

*Mycobacterium tuberculosis*  
*Mycobacterium non-tuberculosis*  
*Mycobacterium leprae*

#### Actinomyceten

*Actinomyces israelii*  
*Nocardia species*

#### Chlamydia

*Chlamydomphila pneumoniae*  
*Chlamydomphila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*

#### Gisten en schimmels

*Aspergillus species*  
*Blastomyces dermatidis*  
*Candida albicans* en *non-albicans*  
*Coccidioides*  
*Cryptococcus neoformans*  
Dermatofyten (*Tinea*)  
*Histoplasma capsulatum*  
Mucorales  
*Sporotrichum*

#### Mycoplasmen

*Mycoplasma genitalium*  
*Mycoplasma hominis*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Ureaplasma urealyticum*

#### Spirocheteten

*Borrelia burgdorferi*  
*Borrelia recurrentis*  
*Leptospira*  
*Treponema pallidum*



## Plaatsbepaling

- De toename van de resistentie van bacteriën tegen de bestaande antibiotica, o.a. ten gevolge van hun onoordeelkundig gebruik, is onrustwekkend. Om het rationeel gebruik van antibiotica bij te sturen werden aanbevelingen opgesteld door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC) (zie hoger).
- Antibiotica zijn van cruciaal belang bij ernstige bacteriële infecties (meningitis, pneumonie, sepsis...), maar geven geen of slechts een marginale winst bij zelflimiterende infecties zoals bv. bronchitis, rinosinusitis, faryngitis bij patiënten met normale immuniteit.
- Bij infecties van de bovenste luchtwegen [zie jaarlijks de *Folia van oktober of november*], maar ook bijvoorbeeld bij asymptomatische bacteriurie [zie *Folia juli 2021*] geeft antibioticabehandeling meestal weinig of geen winst. Daarentegen kunnen antibiotica oorzaak zijn van ongewenste effecten, resistentievorming en een verhoging van het risico van recidieven.
- Bij acuut ernstig zieke patiënten met infectie dient daarentegen zo snel mogelijk antibiotherapie te worden opgestart, zeker bij vermoeden van sepsis.
- Bij het starten van een antibacterieel middel zal men in de ambulante praktijk zelden kunnen steunen op de identificatie van de oorzakelijke kiem en op het antibiogram. Een empirische keuze richt de therapie op de verwachte of meest voorkomende kiemen bij deze infectie, en dit met een antibioticum met een zo nauw mogelijk spectrum. Ook bij ziekenhuisinfecties is de initiële antibioticumkeuze eveneens empirisch; wegens de grotere kans op een resistente verwekker omvat die empirische keuze vaak een breder spectrum, gestuurd door de kennis van de lokale resistentiegegevens. Vervolgens wordt het gekozen antibioticum getoetst aan de identificatie van het oorzakelijk micro-organisme en diens antibiogram; indien deze kiem nog gevoelig is aan een antibioticum met een smaller spectrum, wordt naar dit antibioticum overgeschakeld.
- Associaties van antibacteriële middelen kunnen nuttig zijn als door het associëren het optreden van resistentie kan worden tegengegaan (bv. bij infecties met *Mycobacterium tuberculosis* of *Helicobacter pylori*), of als het risico groot is dat empirische monotherapie een mogelijke verwekker niet voldoende indekt (bv. bij gecompliceerde ziekenhuisinfecties).
- Profylactische behandeling met antibiotica is meestal zinloos. Uitzonderingen daarbij zijn:
  - korte profylaxe bij bepaalde chirurgische ingrepen [zie advies Hoge Gezondheidsraad "Aanbevelingen voor het profylactisch gebruik van antibiotica in de heelkunde" (HGR 5303-4, 2017), klik *hier*];
  - profylaxe bij bijtewonden van dier of mens, afhankelijk van de lokalisatie of van de aanwezigheid van bepaalde risicofactoren [zie 11.5.3.4.];
  - profylaxe tegen bacteriële endocarditis [zie *Folia mei 2023*] of late postoperatieve prothese-infecties bij risicopatiënten in geval van bepaalde ingrepen; in verband met profylactisch gebruik van antibiotica in de tandheelkunde: zie KCE-rapport "Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk" (*KCE Reports R332A, 2020*);
  - profylaxe bij contact met patiënten met meningitis door meningokokken of door *Haemophilus influenzae*. Hierover wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen: voor de Vlaamse Gemeenschap via <https://www.vlaanderen.be/departement-zorg>; voor de Fédération Wallonie-Bruxelles via [www.wiv-isp.be/matra](http://www.wiv-isp.be/matra) (région Wallone, klik *hier*; Bruxelles Capitale, klik *hier*).
  - profylaxe bij geselecteerde patiënten met een ernstige immunosuppressie (bv. na orgaantransplantatie, bij HIV-patiënten met laag aantal CD4-lymfocyten).



## Ongewenste effecten

- Alle antibacteriële middelen kunnen de commensale flora beïnvloeden, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met lincomycine, clindamycine, penicillines, cefalosporines en chinolonen [zie *Folia februari 2016* voor de aanpak van diarree door *C. difficile*].

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. De cefalosporines (vooral cefazoline) en co-trimoxazol kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken; rifampicine kan het effect verminderen. Voor de andere antibacteriële middelen is het bewijs van interactie minder sterk. Toch wordt uit voorzichtigheid aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 à 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Antibiotica zijn niet enzyminducerend, met uitzondering van rifampicine (zie 11.1.8.2) en rifabutine (zie 11.1.11.3). De hypothese dat antibiotica door verstoring van de enterohepatische cyclus de resorptie van oestroprogestagenen verminderen, is verlaten. Er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig bij behandeling met antibiotica (met uitzondering van rifampicine en rifabutine), tenzij de antibiotica leiden tot ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Penicillines en cefalosporines: verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.

## Posologie

- • Wanneer de BAPCOC-gids (ambulante praktijk) doseringen vermeldt, worden deze vermeld in dit hoofdstuk.
- Bij potentieel minder gevoelige micro-organismen of bij infecties ter hoogte van organen met slechte weefselpenetratie van het antibioticum (bv. prostaat) kunnen hogere doses nodig zijn.
- Bij infecties van de lage urinewegen, met uitzondering van prostatitis en orchi-epididymitis, kunnen producten die renaal worden uitgescheiden aan lagere doses worden gegeven gezien hun hoge urinaire concentraties.
- Bij kinderen worden de doses van antibiotica berekend in functie van het lichaamsgewicht. Algemene regels daaromtrent kunnen niet gegeven worden; voor preparaten waarvan aangepaste bereidingen bestaan voor kinderen, wordt de pediatrie dosering vermeld.
- Bij nierinsufficiëntie moet, voor geneesmiddelen die langs de nieren worden uitgescheiden, de dosis verminderd worden. Deze aanpassing is vooral belangrijk voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge zoals de aminoglycosiden [zie *Inl.6.2*]. Ter hoogte van de specialiteiten wordt met een symbool aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de SKP. Voor meer uitleg, zie *Inl.2.1.3*.

### 11.1.1. Bèta-lactamantibiotica

Tot deze groep behoren verschillende antibioticaklassen die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van een  $\beta$ -lactamring: de penicillines (penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines, penicillinase-resistente smalspectrumpenicillines, aminopenicillines, carboxypenicillines, acylureidopenicillines, amidinopenicillines), de cefalosporines, de carbapenems en de monobactams.

Pivmecillinam wordt besproken bij de urinaire bacteriële middelen in 11.1.7.



### 11.1.1.1. Penicillines

#### Plaatsbepaling

- Penicillines zijn de antibiotica met het beste profiel bij de meeste infecties, zowel in de ambulante praktijk als in ziekenhuismilieu.
- **Spectrum en resistentie**
  - De natuurlijke penicillines (penicilline G of benzylpenicilline; penicilline V of fenoxymethylpenicilline) hebben een smal antibacterieel spectrum; de semisyntetische amino-, carboxy- en acylureïdopenicillines hebben een breder spectrum, vooral verbreed naar Gram-negatieve kiemen. Pivmecillinam, een amidinopenicilline, is enkel actief tegen Gram-negatieve kiemen en wordt besproken bij de urinaire antibacteriële middelen (zie 11.1.7.4.).
  - Penicillines kunnen geïnactiveerd worden door bacteriële enzymen die de  $\beta$ -lactamring openen: de zogenaamde  $\beta$ -lactamasen. Hiertoe behoren de penicillinasen aangemaakt door de stafylokokken, en de verschillende soorten  $\beta$ -lactamasen aangemaakt door Gram-negatieve staven (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* en andere Enterobacteriën, *Pseudomonas*). Flucloxacilline is niet gevoelig voor stafylokokken-penicillinasen; Temocilline is weerstandig tegen de meeste  $\beta$ -lactamasen van Gram-negatieve kiemen. Voor sommige penicillines kan door het toevoegen van een  $\beta$ -lactamase-inhibitor inactivatie door  $\beta$ -lactamase worden voorkómen, bv. clavulaanzuur aan amoxicilline of tazobactam aan piperacilline. Er is evenwel een toenemende prevalentie van nieuwere  $\beta$ -lactamasen die niet steeds te inactiveren zijn door de beschikbare  $\beta$ -lactamase-inhibitoren. Dit is vooral een probleem bij ziekenhuispathogenen; ook buiten het ziekenhuis neemt de verspreiding van deze stammen gestaag toe.
  - Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stammen zijn resistent tegen alle  $\beta$ -lactamantibiotica met uitzondering van ceftaroline. MRSA-stammen komen voornamelijk voor in hospitaalmilieu, in woon- en zorgcentra, en bij varkenshouders.
  - De meeste pneumokokken zijn nog steeds gevoelig voor penicillines, maar gezien het toch wel belangrijke percentage met partiële resistentie tegen penicillines, is het nodig een hoge dosering te gebruiken om voldoende hoge concentraties te garanderen. In de ambulante praktijk komt enkel amoxicilline aan hoge dosering voor perorale behandeling van pneumokokkeninfecties in aanmerking. Resistentie van de pneumokok is niet gebonden aan  $\beta$ -lactamaseproductie; het toevoegen van een  $\beta$ -lactamase-inhibitor (bv. clavulaanzuur) aan een penicilline heeft dus geen enkel nut om partieel resistente pneumokokken te elimineren.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek “Ongewenste effecten”).

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- De penicillines zijn weinig toxisch maar kunnen aanleiding geven tot allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock), diarree, infecties door *Clostridioides difficile* (pseudomembraneuze colitis) en candida-infecties.
- **Allergie aan penicillines**
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-





gemedieerde penicilline allergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.

- Andere, niet-levensbedreigende reacties zijn overgevoelighedsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte), en andere reacties (maculopapuleuze huiduitslag).
- Ongeveer 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid is ook allergisch voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie. Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.

### 11.1.1.1.1. Penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines

Deze groep bevat penicilline G (benzylpenicilline), penicilline V (fenoxymethylpenicilline; niet meer beschikbaar sinds mei 2019) en feneticilline.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.1.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, *zie 11.1.1.1.*
  - Deze penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines zijn zeer actief tegen de meeste streptokokken, Gram-positieve bacillen, spirocheten (syfilis) en sommige neisseria. Ze zijn slechts weinig actief tegen enterokokken en *Haemophilus influenzae*, en niet actief tegen de meeste Gram-negatieve bacillen.
  - De meeste stafylokokkenstammen (> 90%) zijn resistent door productie van een penicillinase.
  - Penicilline V oraal (niet meer beschikbaar) en feneticilline zijn niet geschikt om pneumokokkeninfecties te behandelen wegens te sterke resistentie waardoor het onmogelijk is om met perorale therapie adequate weefselconcentraties te bereiken.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Acute keelpijn indien een antibioticum geïndiceerd is: penicilline V is de eerste keuze, maar er is geen penicilline V op de markt, en de praktische modaliteiten maken een magistrale bereiding erg moeilijk [*zie Folia juni 2016*]. Feneticilline kan penicilline V vervangen bij ernstig zieke patiënten, met gebruik van hoge doses (de siroop wordt niet terugbetaald, situatie op 01/01/23). Cefadroxil (bij kinderen en volwassenen) of cefalexine (bij volwassenen) is een alternatief (*zie 11.1.1.2.1.*).
  - Primaire, secundaire en latente syfilis (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): benzathinebenzylpenicilline intramusculair is de eerste keuze.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten" in 11.1.1.1.).

#### Ongewenste effecten

- *Zie 11.1. en 11.1.1.1.*

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

#### Interacties

- *Zie 11.1.*
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.





## Toediening en posologie

- Penicilline G (benzylpenicilline) wordt alleen parenteraal gebruikt, omdat het in de maag vernietigd wordt. Aangezien de intramusculaire injecties erg pijnlijk zijn, kan 2 ml van het oplosmiddel vervangen worden door 2 ml lidocaïne 1% of 2%.

### 11.1.1.1.2. Penicillinase-resistente smalspectrumpenicillines

Het gaat om flucloxacilline. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van oxacilline.

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, zie 11.1.1.1.
  - Gezien de goede activiteit van flucloxacilline tegenover penicillinase-producerende stafylokokken wordt het bij voorkeur gebruikt bij infecties door deze micro-organismen. Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stammen zijn evenwel resistent tegen flucloxacilline.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOG (11.5.)**
  - Infecties van huid en weke delen
    - Impetigo, wanneer lokale behandeling niet volstaat [zie ook *Folia november 2018*]. Flucloxacilline is in dat geval de eerste keuze.
    - Cellulitis en erysipelas: systemische antibiotica zijn steeds aangewezen. Deze worden vooral door penicillinase-producerende stafylokokken en penicilline-gevoelige streptokokken veroorzaakt. Flucloxacilline is de eerste keuze. Buitenlandse EBM bronnen raden amoxicilline-clavulaanzuur aan bij cellulitis in het aangezicht.
  - Postpartum mastitis wanneer antibiotica geïndiceerd zijn (wanneer naast de mastitis ook geïnfecteerde tepelfissuur aanwezig is, de symptomen niet verbeterd zijn na 12 à 24 uur ondanks effectieve verwijdering van de melk of melkcultuur positief is): flucloxacilline is de eerste keuze.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek “Ongewenste effecten” in 11.1.1.1.).
- Leverlijden (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.1. en 11.1.1.1.
- Cholestatische hepatitis.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Flucloxacilline: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

#### Interacties

- Zie 11.1.
- Flucloxacilline leidt tot subtherapeutische plasmaconcentraties van voriconazol bij 50% van de patiënten.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

### 11.1.1.1.3. Amoxicilline

Amoxicilline is een aminopenicilline. De associatie van amoxicilline met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor clavulaanzuur wordt besproken in 11.1.1.1.4.

#### Plaatsbepaling

- Amoxicilline alleen (dus zonder toevoegen van clavulaanzuur) blijft bij meerdere infecties een goede



keuze. Associëren van amoxicilline aan clavulaanzuur (zie 11.1.1.4.) heeft enkel een meerwaarde wanneer de kans op  $\beta$ -lactamase producerende bacteriën duidelijk is verhoogd.

- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, zie 11.1.1.1.
  - Amoxicilline is vooral actief tegen niet- $\beta$ -lactamase-producerende stammen van *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, en salmonella-, shigella- en listeria-stammen.
  - Vergeleken met penicilline G is amoxicilline meer actief tegen *Enterococcus faecalis*, maar iets minder actief tegen de meeste Gram-positieve micro-organismen (bv. *Streptococcus pneumoniae*).
  - Amoxicilline is gevoelig voor  $\beta$ -lactamasen en dus niet actief tegen  $\beta$ -lactamase-producerende kiemen. Vele enterobacteriën (waaronder stammen van *E. coli*, en salmonella- en shigella-stammen), maar ook vele stammen van *H. influenzae* en *M. catarrhalis*, en de meeste stafylokokken produceren  $\beta$ -lactamasen.
  - Bij gebruik van amoxicilline bij acute luchtweginfecties (zie "Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC"), dient de dosis hoog genoeg te zijn: in België vertoont ongeveer 16% (cijfers van 2020) van de pneumokokken partiële resistentie (zie 11.1. rubriek "Resistentie"); ongeveer 2% is volledig resistent tegen amoxicilline.
- Amoxicilline wordt na orale inname voor ongeveer 80% geresorbeerd.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Respiratoire infecties (hoog gedoseerd amoxicilline vereist)
    - Infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van "community acquired" bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is): amoxicilline is bij volwassenen zonder comorbiditeit en bij kinderen de eerste keuze als empirische behandeling, dit gezien de goede intestinale resorptie en de goede werkzaamheid tegen de pneumokok, de meest frequente en gevaarlijke respiratoire pathogeen. De dosis dient wel hoog genoeg te zijn (zie "Spectrum en resistentie").
    - Acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis: eerste keuze indien antibiotica geïndiceerd zijn.
    - Acute keelpijn: als tweede keuze wanneer cefadroxil of cefalexine niet kan gebruikt worden.
  - Erythema migrans bij ziekte van Lyme: bij kinderen jonger dan 8 jaar, tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding [zie ook *Folia mei 2015*].
  - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: amoxicilline maakt deel uit van de therapeutische schemata (zie 3.1.).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Tandabces: Tandheelkundige behandeling is de eerste aanpak. Om de verdere systemische verspreiding van pathogenen te voorkomen, kunnen antibiotica worden overwogen bij patiënten met een periapicaal abces met tekenen van lokale uitbreiding of systemische tekenen van infectie (bv. cellulitis in het gezicht, lymfadenopathie, koorts, malaise):
    - Amoxicilline 500 mg, 3x/dag gedurende 3 tot 7 dagen, of,
    - In geval van penicilline allergie: azithromycine 500 mg, 1x/dag gedurende 3 dagen, of clarithromycine 500 mg, 2x/dag gedurende 3 tot 7 dagen.
  - Bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan:
    - bij volwassenen: 1 dosis van 2 g amoxicilline of ampicilline 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling, of,
    - bij penicilline-allergie: 600 mg clindamycine 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling.
    - bij kinderen: 1 dosis van 50 mg/kg lichaamsgewicht amoxicilline of ampicilline 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling, of,
    - bij penicilline-allergie: 20 mg/kg lichaamsgewicht clindamycine 30 tot 60 minuten vóór de



tandheelkundige ingreep.”

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek “Ongewenste effecten” in 11.1.1.1.).

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1. en 11.1.1.1.*
- Maaglast en diarree, vooral met hoge doses per os.
- Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor amoxicilline maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.
- Naast de huidreacties ten gevolge van penicilline-allergie bestaat er voor amoxicilline ook een risico van maculopapuleuze huiduitslag. Deze niet-allergische huiduitslag, die moeilijk te onderscheiden is van een type IV-allergische reactie, treedt veel frequenter op bij patiënten met mononucleosis infectiosa of met lymfatische leukemie, en bij gelijktijdige behandeling met allopurinol. Het optreden van deze niet-allergische reactie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van amoxicilline tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- *Zie 11.1.*
- Verhoogd risico van maculopapuleuze huiduitslag bij associëren met allopurinol.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

## Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op een streng zoutarm dieet.

### 11.1.1.1.4. Amoxicilline + clavulaanzuur

Het gaat om de associatie van amoxicilline met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor clavulaanzuur. Amoxicilline alleen wordt besproken in 11.1.1.1.3.

## Plaatsbepaling

- Restrictief gebruik van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is belangrijk: alleen wanneer de kans op  $\beta$ -lactamase-producerende micro-organismen duidelijk is verhoogd, heeft amoxicilline + clavulaanzuur een meerwaarde. De associatie amoxicilline + clavulaanzuur wordt ook gebruikt bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, *zie 11.1.1.1.*
  - Associëren van de  $\beta$ -lactamase-inhibitor clavulaanzuur aan amoxicilline breidt het antibacteriële spectrum van amoxicilline uit tot sommige  $\beta$ -lactamase-producerende micro-organismen zoals meticilline-gevoelige *S. aureus*, *Klebsiella spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* en *Bacteroides fragilis*. *Pseudomonas aeruginosa* is van nature resistent.
  - In het ziekenhuismilieu is er toenemende verworven resistentie voor amoxicilline + clavulaanzuur.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Volwassenen:



- Respiratoire infecties (hooggedoseerd amoxicilline vereist)
  - infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van “*community acquired*” bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is): eerste keuze als empirische behandeling bij volwassen patiënten met comorbiditeit;
  - aspiratiepneumonie;
  - acute exacerbaties van COPD: eerste keuze indien antibiotica geïndiceerd zijn (bv. ernstig ziek zijn, slechte longfunctie, onvoldoende verbetering ondanks maximale bronchodilatatie en orale corticosteroïden);
  - acute middenoorontsteking en acute rinosinitis: wanneer na 2 à 3 dagen amoxicilline geen verbetering optreedt, moet de helft van de dosis amoxicilline vervangen worden door amoxicilline + clavulaanzuur;
- Diverticulitis indien een antibacteriële behandeling noodzakelijk geacht wordt (immuungecompromitteerde patiënten, belangrijke comorbiditeit of gecompliceerde diverticulitis bevestigd door CT-abdomen).
- Gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis): te overwegen wanneer chinolonen gecontra-indiceerd zijn (*zie ook 11.1.5*).
- Kinderen: respiratoire infecties:
  - de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is nooit eerste keuze;
  - acute rinosinitis of acute middenoorontsteking: wanneer na 2 à 3 dagen amoxicilline geen verbetering optreedt, moet de helft van de dosis amoxicilline vervangen worden door amoxicilline + clavulaanzuur.
- Bijtonden van kat, hond of mens:
  - therapeutisch bij klinisch geïnfecteerde wonden;
  - profylactisch: aangewezen bij bijtonden ter hoogte van hand/pols, been/voet, genitaliën of aangezicht; diepe prikbeten en kneusbijtonden; in aanwezigheid van risicofactoren (verminderde afweer, verhoogd risico van endocarditis of van infectie van een gewrichtsprothese); indien de wonde direct gehecht wordt.

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (*zie rubriek “Ongewenste effecten” in 11.1.1.1*).
- Antecedenten van leverlijden bij vroegere behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1. en 11.1.1.1.*
- Maaglast en diarree: frequenter met amoxicilline + clavulaanzuur dan met amoxicilline alleen.
- Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor amoxicilline maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.
- Naast deze penicilline-allergie bestaat er voor amoxicilline ook een risico van maculopapuleuze huiduitslag. Deze niet-allergische huiduitslag, die moeilijk te onderscheiden is van een type IV-allergische reactie, treedt veel frequenter op bij patiënten met mononucleosis infectiosa of met lymfatische leukemie, en bij gelijktijdige behandeling met allopurinol. Het optreden van deze niet-allergische reactie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Hepatitis, vooral cholestatisch, waarschijnlijk te wijten aan clavulaanzuur.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.



## Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogd risico van maculopapuleuze huiduitslag bij associëren met allopurinol.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

## Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 11.1.1.1.5. Carboxypenicillines

Het gaat om temocilline.

#### Plaatsbepaling

- Temocilline wordt voorbehouden voor ernstige infecties met bewezen gevoelige kiem (SKP).
- **Spectrum en resistentie**
  - Temocilline is actief tegen de meeste Gram-negatieve kiemen, zelfs bij aanwezigheid van  $\beta$ -lactamasen leidend tot resistentie tegen de cefalosporines van de tweede, derde en vierde generatie. Carbapenemase-producerende enterobacteriëen zijn dikwijls resistent tegen temocilline.
  - Het is niet actief tegen *Pseudomonas aeruginosa* en Gram-positieve micro-organismen.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek “Ongewenste effecten” in 11.1.1.1.).

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.1. en 11.1.1.1.

## Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

### 11.1.1.1.6. Acylureïdopenicillines

Het gaat om piperacilline, steeds in associatie met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor tazobactam.

#### Plaatsbepaling

- De associatie piperacilline + tazobactam is voorbehouden voor ernstige (ziekenhuis)infecties (SKP).
- **Spectrum en resistentie**
  - Toevoeging van tazobactam (als  $\beta$ -lactamase-inhibitor) aan piperacilline maakt het antibioticum actief tegen tal van  $\beta$ -lactamase-producerende kiemen.
  - Het antibacteriële spectrum omvat talrijke Gram-negatieve kiemen (met inbegrip van pseudomonas-, enterobacter-, klebsiella- en serratia-stammen) en de meeste anaeroben (o.a. *Bacteroides fragilis*), evenals streptokokken en *Enterococcus faecalis*. In hospitaalmilieu is er echter toenemende resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) door de aanwezigheid en verspreiding van nieuwere  $\beta$ -lactamasen (zogenaamde extended spectrum  $\beta$ -lactamasen (ESBL) en carbapenemasen) en door andere resistentiemechanismen.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.1. en 11.1.1.1.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van de associatie piperacilline + tazobactam tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

### 11.1.1.2. Cefalosporines

De cefalosporines bezitten, zoals de penicillines, een  $\beta$ -lactamring en hun werkingsmechanisme is gelijkaardig, maar hun  $\beta$ -lactamring is minder gevoelig voor afbraak door  $\beta$ -lactamasen.

## Plaatsbepaling

- In de ambulante praktijk worden cefalosporines zelden als eerste keuze voorgeschreven. Bij een respiratoire infectie wordt, vanuit een verantwoord antibioticumbeleid, de voorkeur gegeven aan voldoende hoge doses amoxicilline, effectief in >99% van alle pneumokokkeninfecties.
- Cefalosporines hebben een plaats bij gedocumenteerde resistentie t.o.v. penicilline of aminopenicillines.
- Cefalosporines hebben een plaats bij gedocumenteerde niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie.
- Bij gedocumenteerde IgE-gemedieerde penicilline-allergie zijn de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie geen alternatief voor penicillines. Cefuroxim (tweede generatie) en de cefalosporines van de derde en de vierde generatie mogen bij deze patiënten wél gebruikt worden, mits observatie in een ziekenhuismilieu.
- Aangezien niet-allergische maculopapuleuze huiduitslag op aminopenicillines geen allergische reactie is, zijn antecedenten hiervan geen reden om cefalosporines te mijden.
- **Spectrum en resistentie**
  - De cefalosporines zijn actief tegen  $\beta$ -lactamase-producerende stafylokokken, maar niet – met uitzondering van ceftaroline - tegen meticilline-resistente stafylokokken (MRSA). Enterokokken zijn van nature resistent tegen bijna alle cefalosporines.
  - De cefalosporines zijn inactief tegen de zogenaamde “atypische” bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*) en *Legionella pneumophila*.

## Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock); bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste, tweede (uitgezonderd cefuroxim) en vijfde generatie (zie 11.1.1.1.).
- Infecties door *Clostridioides difficile*.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen, vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.
- Hepatische afwijkingen en nefrotoxiciteit: zelden.

## Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

### 11.1.1.2.1. Eerste generatie

Het gaat om cefadroxil, cefalexine en cefazoline.



## Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.2.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporine in het algemeen, *zie 11.1.1.2.*
  - De cefalosporines van de eerste generatie zijn actief tegen streptokokken, maar minder dan penicilline G.
  - Deze cefalosporines hebben een beperkte activiteit tegen Gram-negatieven zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella*.
  - Ze zijn nauwelijks actief tegen *Haemophilus influenzae*.
- Deze cefalosporines dringen moeilijk doorheen de bloed-hersenbarrière en zijn dus niet aangewezen bij meningitis.
- Cefadroxil en cefalexine worden na orale toediening praktisch volledig geresorbeerd.
- 
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Respiratoire infecties: de cefalosporines van de eerste generatie hebben een minder goed werkingsspectrum dan de cefalosporines van de 2 generatie voor de behandeling van pneumokokkeninfecties bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie. De cefalosporines van de tweede generatie zijn een onderbouwde keuze in de ambulante praktijk. Wegens hun slechte biologische beschikbaarheid worden ze niet aangeraden bij ernstige infecties zoals pneumonie.
  - Acute keelpijn wanneer antibiotica geïndiceerd zijn: cefadroxil (kind en volwassene) of cefalexine (volwassenen).
  - Infecties van huid en weke delen
    - Impetigo, wanneer lokale behandeling niet volstaat [*zie ook Folia november 2018*]: cefadroxil (bij kinderen en volwassene) en cefalexine (bij volwassene) zijn een alternatief voor flucloxacilline. Cefadroxil siroop is niet meer beschikbaar sinds juni 2022 [*zie Recente informatie juli 2022*].
    - Postpartum mastitis: bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn (*zie 11.1.1.1.2.*).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Het parenteraal toegediende cefazoline wordt vooral gebruikt in de perioperatieve profylaxe.
  - Profylaxe tegen endocarditis: bij specifieke tandheelkundige ingrepen bij hoogrisicopatiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: cefalexine of cefadroxil.

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (*zie rubriek "Ongewenste effecten" in 11.1.1.1.*).

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1. en 11.1.1.2.*

## Zwangerschap en borstvoeding

- Cefadroxil, cefalexine en cefazoline: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- *Zie 11.1. en 11.1.1.2.*
- Cefazoline: toename van het effect van vitamine K-antagonisten.



### 11.1.1.2.2. Tweede generatie

Het gaat om cefuroxim.

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- De cefalosporines van de tweede generatie via intraveneuze weg zijn vooral aangewezen bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties.
- Cefuroxim axetil wordt na orale toediening slechts voor 40% geresorbeerd. Het is daarom niet aangeraden bij ernstige infecties zoals pneumonie.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporine in het algemeen, zie 11.1.1.2.
  - De cefalosporines van de tweede generatie zijn over het algemeen minder actief tegenover streptokokken en stafylokokken dan de cefalosporines van de eerste generatie.
  - Ze hebben een breder spectrum tegenover Gram-negatieve bacillen (o.a. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*) door hun betere weerstand tegen  $\beta$ -lactamase.
  - Cefuroxim is actief tegen *Haemophilus influenzae*, maar is niet aangewezen bij ernstige infecties door *Haemophilus influenzae* zoals epiglottitis.
  - Er is toenemende verworven resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) door de aanwezigheid en verspreiding van zogenaamde extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL). *Pseudomonas* is van nature resistent.
  - Voor de behandeling van pneumokokkeninfecties bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie, zijn de cefalosporines van de tweede generatie in de ambulante praktijk geschikter dan deze van de eerste generatie.
- Cefuroxim axetil wordt na orale toediening slechts voor 40% geresorbeerd. Cefuroxim natrium wordt enkel parenteraal gebruikt.
- Voor de behandeling van pneumokokkeninfecties bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie, zijn de cefalosporines van de tweede generatie in de ambulante praktijk geschikter dan deze van de eerste generatie.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Cefuroxim axetil
    - Respiratoire infecties
      - Respiratoire infecties: wegens hun slechte biologische beschikbaarheid worden ze niet aangeraden bij ernstige infecties zoals pneumonie.
      - Kinderen met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: acute middenoorontsteking en acute rinosinustis, wanneer antibiotica geïndiceerd zijn.
      - Volwassenen met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: acute middenoorontsteking, wanneer antibiotica geïndiceerd zijn.
    - Cystitis bij kinderen als nitrofurantoïne niet kan gebruikt worden.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten" in 11.1.1.1.).

#### Ongewenste effecten en interacties

- Zie 11.1. en 11.1.1.2.





## Zwangerschap en borstvoeding

- De beperkte gegevens over gebruik van cefuroxim tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

### 11.1.1.2.3. Derde generatie

Het gaat om cefotaxim, ceftazidim (al dan niet in combinatie met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor avibactam) en ceftriaxon.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.2.*
- De cefalosporines van de derde generatie zijn voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, bacteriële meningitis, wondinfecties) en voor ziekenhuisinfecties. Alleen bij SOI is er een plaats in de ambulante zorg.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, *zie 11.1.1.2.*
  - De cefalosporines van de derde generatie zijn voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, bacteriële meningitis, wondinfecties) en voor ziekenhuisinfecties. Alleen bij SOI is er een plaats in de ambulante zorg.
  - De cefalosporines van de derde generatie zijn voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, bacteriële meningitis, wondinfecties) en voor ziekenhuisinfecties. Alleen bij SOI is er een plaats in de ambulante zorg.
  - De cefalosporines van de derde generatie zijn veel minder gevoelig voor  $\beta$ -lactamasen dan de cefalosporines van de eerste en tweede generatie.
  - Wat Gram-negatieve bacteriën betreft, hebben de cefalosporines van deze generatie een spectrum dat de meeste *Enterobacteriën* bestrijkt. Enkel ceftazidim is actief tegen *Pseudomonas aeruginosa*. Er is voor cefalosporines toenemende resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) onder meer door de aanwezigheid en verspreiding van zogenaamde *extended-spectrum*  $\beta$ -lactamasen (ESBL). De nieuwe  $\beta$ -lactamase-inhibitor avibactam elimineert de meeste ESBL; wegens snelle resistentievorming is een restrictief gebruik aangewezen.
  - Tegenover stafylokokken zijn de cefalosporines van de derde generatie in het algemeen minder actief dan de cefalosporines van de eerste generatie, maar cefotaxim en ceftriaxon zijn actief tegen de meeste penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader ceftriaxon)
    - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: ceftriaxon i.m., in combinatie met azithromycine of doxycycline.
    - Etiologische behandeling van urethritis door gonokokken: ceftriaxon i.m.
    - Etiologische behandeling van asymptomatische gonokokkeninfectie (detectie via screening) en in kader van partnerbehandeling: ceftriaxon i.m.
    - Empirische behandeling van *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline + metronidazol.
    - Etiologische behandeling van PID door chlamydia en etiologische behandeling (of bij sterk vermoeden) van PID door gonokokken: ceftriaxon i.m., steeds in combinatie met andere antibiotica.
    - Orchi-epididymitis met vermoeden van SOI: ceftriaxon i.m. + doxycycline per os; bij vermoeden van zowel SOI als enterobacteriën: ceftriaxon i.m. + levofloxacin + (bij bewezen chlamydia) doxycycline.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**



- Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: ceftriaxon (off-label) naast PO alternatieven (ciprofloxacin of rifampicine). Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: “Meningokokken invasieve infecties” (Vlaanderen > Departement Zorg); “Fiche infections invasives à méningocoques” (AVIQ).
- Cefotaxim, ceftazidim en ceftriaxon bereiken een voldoende concentratie in het cerebrospinale vocht voor de behandeling van bacteriële meningitis; ze zijn, in hoge dosis, bij deze indicatie de voorkeursantibiotica.
- Ceftazidim bestaat ook in een vaste associatie met avibactam, een  $\beta$ -lactamase-inhibitor. Aangezien resistentie tegen deze associatie snel optreedt, dient het gebruik ervan strikt beperkt te worden tot gerichte behandeling van zeer resistente Gram-negatieve kiemen.

## Contra-indicaties

- Ceftriaxon: prematuren; pasgeborenen met hyperbilirubinemie; pasgeborenen jonger dan 28 dagen bij wie calciumhoudende infusievloeistoffen gegeven worden (zie rubriek “Interacties”).

## Ongewenste effecten

- Zie 11.1.1.2.
- Ceftazidim: neurotoxiciteit (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie bij nierinsufficiëntie.
- Ceftriaxon: neerslag van calciumceftriaxon indien ook calcium wordt toegediend (zie rubriek “Interacties”).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Cefotaxim, ceftazidim (al dan niet in combinatie met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor avibactam) en ceftriaxon: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- Zie 11.1. en 11.1.1.2.
- Ceftriaxon niet gelijktijdig toedienen met intraveneuze calciumhoudende oplossingen (waaronder parenterale voeding), zelfs niet via verschillende infuuslijnen, vanwege het risico van precipitatie. Ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen kunnen wel na elkaar worden toegediend (maar niet bij een pasgeborene jonger dan 28 dagen), mits de infuuslijnen tussen de toediening van de verschillende oplossingen zorgvuldig gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossing.

## Bijzondere voorzorgen

- Intraveneuze toediening gebeurt in trage injectie of infuus.

### 11.1.1.2.4. Vierde generatie

Het gaat om cefepim.

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- Cefepim heeft enkel een plaats bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties (SKP).
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, zie 11.1.1.2.
  - Het spectrum van cefepim is vergelijkbaar met dat van ceftazidim (zie 11.1.1.2.3.); ten opzichte van de cefalosporines van de derde generatie, is cefepim minder gevoelig voor een aantal  $\beta$ -lactamasen, en heeft het een betere activiteit tegen meticilline-gevoelige stafylokokken.



## Ongewenste effecten

- Zie 11.1.1.2.
- Neurotoxiciteit (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie bij nierinsufficiëntie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie 11.1. en 11.1.1.2.

### 11.1.1.2.5. Vijfde generatie

Het gaat om ceftaroline en om ceftolozaan (in combinatie met de bèta-lactamase-inhibitor tazobactam).

## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- Ceftaroline wordt voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv ernstige huid- of wekedeleninfecties) en ziekenhuisinfecties.
- Ceftolozaan + tazobactam wordt voorbehouden voor gecompliceerde intra-abdominale infecties, nosocomiale pneumonie en gecompliceerde urineweginfecties (incl. pyelonefritis), met noodzaak tot hospitalisatie. Om het risico van resistentie te beperken, moet deze associatie gebruikt worden als laatste optie, in geval van infectie met multiresistente kiemen en na uitvoeren van een antibiogram.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, zie 11.1.1.2.
  - Het spectrum van ceftaroline is vergelijkbaar met dit van cefotaxim (zie 11.1.1.2.3.), maar ceftaroline is wel actief tegen meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Ceftaroline is beperkt actief tegen enterokokken en inactief tegen *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Het spectrum van ceftolozaan + tazobactam is vergelijkbaar met dit van ceftazidim, maar de associatie is actiever tegen Gram-negatieve kiemen zoals extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producerende Enterobacteriën, *P. aeruginosa* (met inbegrip van multiresistente stammen) en bepaalde anaeroben zoals *B. fragilis*.

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek “Ongewenste effecten” in 11.1.1.1.).

## Ongewenste effecten en interacties

- Zie 11.1. en 11.1.1.2.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Ceftaroline en om ceftolozaan (in combinatie met de bèta-lactamase-inhibitor tazobactam): het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### 11.1.1.3. Carbapenems

Het gaat om meropenem en de vaste associatie meropenem + vaborbactam.

## Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**



- De carbapenems hebben een zeer breed spectrum met activiteit tegen de meeste Gram-positieve (met uitzondering van meticilline-resistente stafylokokken en *Enterococcus faecium*; er is wisselende activiteit tegen *Enterococcus faecalis*) en Gram-negatieve kiemen, inclusief anaeroben.
- Carbapenems zijn eveneens actief tegen Gram-negatieve kiemen die op basis van *extended-spectrum*  $\beta$ -lactamasen (ESBL) resistent zijn tegen penicillines en cefalosporines. De grote meerderheid van de in België voorkomende stammen van deze Gram-negatieve kiemen zijn nog gevoelig voor carbapenems, maar resistentie wordt meer en meer vastgesteld ten gevolge van de productie van carbapenemases door de bacteriën.
- Vaborbactam is een inhibitor van bepaalde carbapenemases (klasse A en C) die in vaste combinatie met meropenem wordt gebruikt.

### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten" in 11.1.1.1.).

### Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Effecten ter hoogte van het centrale zenuwstelsel (hallucinaties, verwardheid, convulsies en myoclonieën): zelden.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Meropenem en de vaste associatie meropenem + vaborbactam: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### Interacties

- Zie 11.1.
- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat [zie *Folia december 2007*].

#### 11.1.1.4. Monobactams

Het gaat om aztreonam, een monocyclisch  $\beta$ -lactamantibioticum.

### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Aztreonam is enkel actief tegen aërobe Gram-negatieve micro-organismen.
- Aztreonam wordt via inhalatie gebruikt in geval van chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met mucoviscidose (SKP).
- Het risico van kruisallergie met de overige  $\beta$ -lactamantibiotica is gering, wat het een alternatief maakt voor (breedspectrum)penicillines bij IgE-gemedieerde allergie.

### Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Leverstoornissen.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### Interacties

- Zie 11.1.



### 11.1.2. Macroliden

Het gaat om erythromycine, de neomacroliden azithromycine, clarithromycine en roxithromycine, en spiramycine.

#### Plaatsbepaling

- Voor de orale behandeling wordt erythromycine meer en meer vervangen door een neomacrolide: de neomacroliden worden na orale toediening beter geresorbeerd dan erythromycine, hun langere halfwaardetijd laat een minder frequente toediening toe, hun antibacteriële spectrum is gelijkaardig (zie verder) en de neomacroliden geven minder gastro-intestinale ongewenste effecten.
- **Spectrum en resistentie**
  - Het antibacteriële spectrum van de macroliden omvat talrijke aerobe en anaerobe Gram-positieve kokken, neisseria, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* en *Helicobacter pylori*. In tegenstelling tot  $\beta$ -lactamantibiotica zijn macroliden werkzaam tegen zogenaamde “atypische” bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) en *Legionella pneumophila*.
  - Macroliden zijn niet geschikt voor empirische behandeling van respiratoire infecties omdat *S. pneumoniae* in belangrijke mate resistent geworden is en ze weinig of niet actief zijn tegen *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.
  - Er bestaat een belangrijke kruisresistentie tussen de verschillende macroliden.
- De rol van chronische toediening van (neo)macroliden bij COPD is zeer beperkt. Er is winst in exacerbatierisico bij continue behandeling met macroliden (beste evidentie voor azithromycine) bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico ondanks optimale behandeling met bronchodilatoren + ICS. Dit dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie. Ook is er geen voordeel op de achteruitgang van de longfunctie en op de sterfte. Ten slotte blijft er onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst (zie 4.1.).

#### 11.1.2.1. Erythromycine

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.2.. Voor de orale behandeling wordt erythromycine meer en meer vervangen door een neomacrolide.
- Erythromycine wordt ook gebruikt als gastroprokineticum onder andere bij ernstig zieke patiënten met sondevoeding (indicatie niet opgenomen in de SKP), zonder bewezen meerwaarde t.o.v. metoclopramide.

#### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), zeker bij intraveneuze toediening.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Gastro-intestinale stoornissen: frequent.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Bij hoge doses: tijdelijke vermindering van het gehoor en oorsuizen.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).
- **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral bij te snelle intraveneuze injectie van erythromycine;** voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van erythromycine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen



aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren van erythromycine met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.), of bij inhibitie van de afbraak van erythromycine door CYP3A4-inhibitoren.
- Erythromycine verhoogt het risico van spiertoxiciteit door statines.
- Erythromycine is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.), met o.a. verhoogd risico van vasoconstrictie en gangreen door ergotamine en andere ergotderivaten bij associëren met erythromycine.

### 11.1.2.2. Neomacroliden

## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.2.
- **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Respiratoire infecties
    - Macroliden zijn niet geschikt voor empirische behandeling van respiratoire infecties zoals pneumonie en otitis media, dit omdat de voornaamste verwekker, *S. pneumoniae*, in belangrijke mate resistent geworden is en macroliden daarenboven weinig of niet actief zijn tegen *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.
    - Azithromycine:
      - (Vermoeden van) atypische pneumonie wanneer de klinische situatie thuisbehandeling toelaat: azithromycine toevoegen aan de bestaande behandeling.
      - Patiënten met IgE-medieerde penicilline-allergie met acute keelpijn (kinderen en volwassenen), acute middenoorontsteking (kinderen en volwassenen) of acute rinosinustis (kinderen), indien antibiotica geïndiceerd zijn.
      - *Pertussis* (kinkhoest) (voor het beperken van infectieverspreiding): azithromycine is eerste keuze.
  - Gastro-intestinale infecties
    - Acute gastro-enteritis: azithromycine: enkel bij dysenteriesyndroom (diarree met koorts, bloederige stoelgang en/of belangrijke aantasting van de algemene toestand) en bij immuungecompromitteerde patiënten. Vóór de start van de behandeling een stoelgangstaal nemen voor etiologische diagnose. In verband met reizigersdiarree: zie lager.
    - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: clarithromycine maakt deel uit van een aantal therapeutische schemata (zie 3.1.).
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader azithromycine)
    - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: azithromycine + ceftriaxon.
    - Etiologische behandeling van urethritis door chlamydia: azithromycine.
    - Etiologische behandeling van asymptomatische chlamydia-infectie (detectie via screening) en partnerbehandeling: azithromycine.
    - Etiologische behandeling van urethritis door *M. genitalium* (met bewezen gevoeligheid): azithromycine.
  - Infecties van de huid en weke delen
    - Erythema migrans bij ziekte van Lyme: azithromycine, maar enkel als doxycycline of amoxicilline niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is [zie ook Folia mei 2015].
    - Acne: zie 15.6. Azithromycine heeft een plaats wanneer orale behandeling aangewezen is.



- Impetigo, cellulitis en erysipelas: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien systemische antibiotica geïndiceerd zijn (zie 11.1.1.1.2): azithromycine (alternatief: clindamycine).
- Postpartum mastitis: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn (zie 11.1.1.1.2): clarithromycine.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Reizigersdiarree in Azië en Afrika: zelfbehandeling indien antibiotica aangewezen zijn: azithromycine 1 g éénmalig; bij kinderen 10 mg/kg eenmaal per dag gedurende 3 dagen [zie Folia mei 2019][Zie Wanda voor artsen].
  - Infecties met niet-tuberculeuze (atypische) mycobacteriën: clarithromycine in hoge dosis en azithromycine hebben, altijd in associatie met andere middelen, een plaats.
  - Tandabces: Tandheelkundige behandeling is de eerste aanpak. Om de verdere systemische verspreiding van pathogenen te voorkomen, kunnen antibiotica worden overwogen bij patiënten met een periapicaal abces met tekenen van lokale uitbreiding of systemische tekenen van infectie (bv. cellulitis in het gezicht, lymfadenopathie, koorts, malaise)
    - Amoxicilline 500 mg, 3x/dag gedurende 3 tot 7 dagen, of,
    - In geval van penicilline allergie: azithromycine 500 mg, 1x/dag gedurende 3 dagen, of clarithromycine 500 mg, 2x/dag gedurende 3 tot 7 dagen.
  - o Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: azithromycine. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: “Meningokokken invasieve infecties” (Vlaanderen > Departement Zorg) ; “Fiche infections invasives à méningocoques” (AVIQ).

## Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

## Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Gastro-intestinale stoornissen, maar minder dan met erythromycine.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Bij gebruik van hoge doses: tijdelijke vermindering van het gehoor en oorsuizen.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).
- **Verlenging van het QT-interval** en *torsades de pointes*; voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.. Zie Folia oktober 2020 over de onzekerheid in verband met het cardiovasculaire risico van macroliden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Azithromycine en clarithromycine: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Roxithromycine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
- Clarithromycine en mogelijk roxithromycine verhogen het risico van spiertoxiciteit door statines.
- Azithromycine is een substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Clarithromycine is een substraat en inhibitor van CYP3A4, en inhibitor van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en



Tabel Id. in Inl.6.3.), met o.a. verhoogd risico van vasoconstrictie en gangreen door ergotamine en andere ergotderivaten bij associëren met clarithromycine.

- Roxithromycine is een inhibitor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

### 11.1.2.3. Spiramycine

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.2.
- Spiramycine wordt gebruikt bij de behandeling van toxoplasmose vroeg in de zwangerschap (<18 weken) om de infectiekans van de foetus te verminderen; dit gebruik is gebaseerd op beperkte evidentie. Spiramycine heeft als indicatie in de SKP de behandeling van toxoplasmose bij zwangere vrouwen indien het voorschrijven van pyrimethamine of sulfonamiden wegens een leukopenie tegenaangewezen is.
- Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: “*Meningokokken invasieve infecties*” (Vlaanderen > Departement Zorg) ; “*Fiche infections invasives à méningocoques*” (AVIQ).

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van spiramycine tijdens heel de duur van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

#### Interacties

- Zie 11.1.

### 11.1.3. Tetracyclines

Het gaat om de tetracyclinederivaten doxycycline, lymecycline, minocycline en tigecycline.

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Tetracyclines zijn actief tegenover Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen, maar vele micro-organismen zijn resistent geworden. Het spectrum omvat ook treponemata, rickettsiae, borrelia en diverse anaeroben. Zoals de macroliden zijn tetracyclines ook werkzaam tegen atypische bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) en *Legionella pneumophila*.
  - Talrijke streptokokken zijn resistent tegen tetracyclines, en deze middelen zijn niet aangewezen bij faryngitis en niet nuttig bij andere infecties door groep A  $\beta$ -hemolytische streptokokken, noch bij pneumokokkenpneumonie.
  - *Pseudomonas*, de meeste proteussoorten, *serratia* en *Mycobacterium tuberculosis* zijn resistent.
  - Tigecycline is structureel verwant aan de tetracyclines, maar heeft een ruimer spectrum dat Gram-positieve kiemen (inclusief meticilline-gevoelige en meticilline-resistente stafylokokken) en Gram-negatieve kiemen (enterobacteriën) omvat, inclusief anaeroben. Er is geen activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia* en *Morganella*.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**





- Respiratoire infecties: tetracyclines, met inbegrip van doxycycline, worden niet meer geselecteerd voor de behandeling van respiratoire infecties in de ambulante praktijk wegens te grote kans op resistentie.
- Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader doxycycline)
  - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: ceftriaxon i.m. + doxycycline.
  - Etiologische behandeling van urethritis door chlamydia: doxycycline.
  - Etiologische behandeling van asymptomatische chlamydia-infectie (detectie via screening) en partnerbehandeling: doxycycline.
  - Empirische behandeling van pelvic inflammatory disease (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline + metronidazol.
  - Etiologische behandeling van PID door chlamydia: doxycycline, in combinatie met andere antibiotica.
  - Orchi-epididymitis met vermoeden van SOI: ceftriaxon i.m. + doxycycline per os; bij vermoeden van zowel SOI als enterobacteriën: ceftriaxon i.m. + levofloxacin + (bij bewezen chlamydia) doxycycline.
  - Primaire, secundaire en latente syfilis bij patiënten met penicilline-allergie (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): doxycycline per os.
- Infecties van huid en weke delen
  - Ernstige papulopustuleuze acne: zie 15.6. Doxycycline heeft een plaats wanneer lokale behandeling niet volstaat. De voorkeur binnen de tetracyclines gaat uit naar doxycycline omwille van een geringer risico van ongewenste effecten dan met minocycline.
  - *Erythema migrans* bij ziekte van Lyme: doxycycline is eerste keuze bij volwassenen en kinderen ouder dan 8 jaar [zie ook *Folia mei 2015*].
  - Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij volwassenen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.3.): doxycycline, in combinatie met metronidazol.
- Eradicatie van *Helicobacter pylori*: tetracycline kan bij patiënten met penicilline-allergie deel uitmaken van het therapeutisch schema (zie 3.1.). De associatie die hiervoor gebruikt wordt (bismut + metronidazol + tetracycline) wordt vermeld in 3.1.3..
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Reizen: preventie van malaria: doxycycline 100 mg per dag (zie 11.3.2.).
  - Tigecycline heeft volgens de SKP, in het ziekenhuis, als indicatie gecompliceerde bacteriële infecties van huid en weke delen en bij intra-abdominale infecties waarbij diverse bacteriële stammen of multiresistente kiemen betrokken zijn. Er zijn aanwijzingen van oversterfte t.o.v. andere antibiotica.

## Contra-indicaties

- **Tweede en derde trimester van de zwangerschap en kinderen onder de 8 jaar (volgens sommige experts onder de 12 jaar) (zie rubriek "Ongewenste effecten").**
- Lyme-cycline: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Minocycline: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Opstapeling in beenderen en tanden wanneer tetracyclines gebruikt worden tijdens hun aanleg (tijdens de zwangerschap en bij jonge kinderen). Dit kan leiden tot reversibele vertraging van de beendergroei, tot irreversibele geelverkleuring van de tanden en mogelijk tot een verhoogd risico van cariës.
- Leverstoornissen, vooral bij bestaan van nierinsufficiëntie en bij zwangere vrouwen.
- Maaglast, nausea en diarree.
- Fotodermatose, frequent met doxycycline.



- Benigne intracraniale hypertensie, vooral met minocycline.
- Doxycycline: ook oesofageale ulcera met alle vaste vormen, vooral na niet-correcte inname (bv. liggend, zonder drank); anafylactische reacties.
- Lyme cycline: ook verslechtering van een reeds verminderde nierfunctie.
- Minocycline: ook vestibulaire stoornissen, die verdwijnen bij stopzetten van de therapie, vooral bij jonge vrouwen; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom (zie 11.6.2.6.) en lupusachtige reacties met arthralgieën bij langdurige behandeling (bv. bij acne).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: **het gebruik van tetracyclines tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is gecontra-indiceerd** (zie rubriek "Ongewenste effecten"). Gebruik in het eerste trimester is alleen bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar.
- Borstvoeding: doxycycline kan kortdurend (d.w.z. < 3 weken) gebruikt worden.

## Interacties

- Zie 11.1.
- Verminderde resorptie van tetracyclines bij gelijktijdige inname van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen. Voedsel (o.a. melk en melkproducten) beïnvloedt de resorptie van doxycycline, minocycline en lymecycline in beperkte mate.
- Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van tetracyclines; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.
- Verhoogd risico van benigne intracraniale hypertensie bij gelijktijdig gebruik van isotretinoïne of acitretine.

## Bijzondere voorzorgen

- Tetracyclines worden via de nier uitgescheiden, doxycycline en tigecycline ook via de feces.

### 11.1.4. Clindamycine en lincomycine

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Lincomycine en zijn semisyntetisch derivaat clindamycine hebben tegenover Gram-positieve kokken nagenoeg het werkingspectrum van de macroliden, en een minder goed effect dan de penicillines; er is, zoals bij de macroliden, geen activiteit tegen enterokokken.
  - Deze middelen zijn ook actief tegen anaeroben (*Bacteroides* inbegrepen maar er is hier toenemende resistentie van 10-30%).
  - Ze zijn minder actief tegen neisseria, *Haemophilus influenzae* en mycoplasma; ze zijn niet actief tegen chlamydia; ze hebben weinig of geen activiteit tegen Gram-negatieve aerobe bacillen.
  - Bij meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en bij pneumokokken is er frequent kruisresistentie tussen macroliden en clindamycine/lincomycine.
- Clindamycine is actiever dan lincomycine, en wordt beter geresorbeerd; het is dan ook te verkiezen.
- Clindamycine wordt vooral gebruikt bij infecties veroorzaakt door een mengflora van aerobe en anaerobe micro-organismen, eventueel in combinatie met andere anti-infectieuze middelen.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Infecties van de huid en weke delen
    - Impetigo, en cellulitis en erysipelas: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien systemische antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.2.): clindamycine (alternatief: azithromycine).
    - Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3.): clindamycine, in combinatie met co-



trimoxazol.

## Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Maag-darmstoornissen: nausea, braken en vooral diarree.
- **Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile*, ook na parenterale toediening.**

## Zwangerschap en borstvoeding

- Clindamycine en lincomycine: de beperkte gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- Zie 11.1.
- Clindamycine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Toediening en posologie

- Clindamycine siroop is niet meer beschikbaar sinds mei 2020. Indien clindamycine noodzakelijk is bij een kind, kan het magistraal worden voorgeschreven:
  - R/ Clindamycinehydrochloride gelules met xxx mg clindamycine TMF
  - DT/ xxx gel
  - S/ 3x/dag 1 gelule (gelules openen en poeder innemen met water of voedsel) gedurende xxx dagen
  - (bij een dosering van 25mg clindamycine/kg/dag in 3 giften komt dit voor een kind van 12 kg overeen met 100 mg clindamycine/gelule)

### 11.1.5. Chinolonen

Het gaat om ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin en ofloxacin. Norfloxacin is niet meer beschikbaar sinds januari 2023, en ofloxacin sinds oktober 2023.

## Plaatsbepaling

- **Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling en de soms sterk invaliderende ongewenste effecten [zie Folia december 2018 en Folia november 2020] is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken,** ook het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dringt hierop aan. Chinolonen zijn bij ernstige infecties vaak het enige orale alternatief voor intraveneuze antibiotica.
- **Spectrum en resistentie**
  - De chinolonen zijn actief tegen de meeste Gram-negatieve staafjes (vooral *Enterobacteriën*, *Haemophilus influenzae* en *Pseudomonas aeruginosa*), Gram-negatieve kokken (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) en sommige mycobacteriën alsook, in mindere mate, bepaalde stafylokokken en enterokokken. Ze zijn ook actief tegenover atypische micro-organismen zoals *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*, en tegenover *Legionella pneumophila*.
  - Moxifloxacin heeft in vergelijking met de andere chinolonen een betere activiteit tegen streptokokken en stafylokokken, maar het gebruik bij infecties door deze kiemen moet gezien de resistentieproblematiek en het risico van ongewenste effecten worden beperkt.
  - Het aantal resistente stammen, in het bijzonder van *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, stafylokokken en *Neisseria gonorrhoeae*, neemt sterk toe. Contact van sommige micro-organismen met lage concentraties van chinolonen leidt vlg tot resistentie. Er bestaat kruisresistentie tussen de verschillende chinolonen.
- Langdurige toediening, zeker van norfloxacin dat lage plasmaconcentraties geeft, dient vermeden te worden wegens resistentie-ontwikkeling. Wegens slechte weefselpenetratie heeft norfloxacin geen plaats bij hogere urineweginfecties. Norfloxacin is niet meer beschikbaar sinds januari 2023.



- Voor de andere chinolonen zijn de plasma- en weefselconcentraties hoger, zowel parenteraal als peroraal, en deze kunnen dan ook bij andere infecties dan urineweginfecties gebruikt worden. Door de goede resorptie zijn de plasmaconcentraties na orale toediening vergelijkbaar met deze na parenterale toediening.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Urogenitale infecties
    - Gecompliceerde urineweginfecties (pyelonefritis en acute prostatitis): empirisch starten van levofloxacin of ciprofloxacin, nadien bij te stellen op geleide van het antibiogram. De resistentie van de meest frequente verwekker *E. coli* tegen chinolonen is hoog (in ziekenhuismilieu bijna 20%), zeker indien de patiënt chinolonen nam in de voorafgaande 6 maanden. Voor niet-gecompliceerde lage urineweginfecties zijn chinolonen geen goede keuze.
    - Behandeling van urethritis, *pelvic inflammatory disease* (PID) en orchi-epididymitis: moxifloxacin of levofloxacin wordt soms gebruikt, soms in combinatie met andere antibiotica. Een buitenlandse EBM bron raadt gebruik van chinolonen bij urethritis af wegens een negatieve risico-batenverhouding.
  - Respiratoire infecties: moxifloxacin:
    - volwassenen met penicilline-allergie (IgE-gemedieerd of niet IgE-gemedieerd):
      - infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van “*community acquired*” bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is);
      - acute exacerbatie van COPD en acute rinosinusitis, indien antibiotica geïndiceerd zijn.
  - Diverticulitis: bij patiënten met penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn: ciprofloxacin + metronidazol.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: ciprofloxacin. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: “*Meningokokken invasieve infecties*” (Vlaanderen > Departement Zorg); “*Fiche infections invasives à méningocoques*” (AVIQ).

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Kinderen: gestoorde kraakbeenontwikkeling bij jonge proefdieren, maar geen evidentie van klinisch relevante gewrichtsletsels bij kinderen. Het risico moet afgewogen worden tegen de voordelen, bv. bij kinderen met mucoviscidose.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), zeker voor ciprofloxacin, levofloxacin en moxifloxacin.
- Moxifloxacin: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Zie 11.1. en Folia december 2018 en Folia februari 2022.
- Gastro-intestinale stoornissen, pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile*.
- Rash, jeuk; zelden fotosensibilisatie, ernstige huidreacties en anafylaxie.
- Artralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen of bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden).
- Centrale effecten met vooral vertigo, verwardheid, agitatie; zelden hallucinaties, psychose, nachtmerries, convulsies. Visus-, gehoor- en smaakstoornissen.
- Perifere neuropathie, soms irreversibel.
- Hematologische en hepatische toxiciteit: zelden.
- Aorta-aneurysma, hartkleplijden [zie Folia november 2020].
- Hypoglykemie: zelden [zie Folia oktober 2018].
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, zie Inl.6.2.11.).
- **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, zeker voor ciprofloxacin, levofloxacin en moxifloxacin; mogelijk ook voor norfloxacin en ofloxacin** (voor de risicofactoren voor torsades de



*pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- De chinolonen zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, gezien bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen werd gezien.

## Interacties

- Zie 11.1.
- Verminderde resorptie van chinolonen bij gelijktijdige inname van voedsel (o.a. melk en melkproducten) en van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten.
- Verhoogd risico van tendinitis en peesruptuur bij associëren met corticosteroiden.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* (zeker met ciprofloxacine, levofloxacine en moxifloxacine, mogelijk ook met norfloxacine en ofloxacine) bij associëren met andere middelen die het risico van verlenging van het QT-interval verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.8.*).
- Ciprofloxacine is een inhibitor van CYP1A2, met o.a. versterkt effect van theofylline (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11.*).

### 11.1.6. Co-trimoxazol

Co-trimoxazol is een associatie van sulfamethoxazol en trimethoprim. Voor trimethoprim in monotherapie, zie 11.1.7.2.

## Plaatsbepaling

- De indicaties van co-trimoxazol zijn beperkt.
- **Spectrum en resistentie**
  - Sulfamiden hebben een spectrum dat de meeste Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën alsook chlamydia omvat. Omwille van de toegenomen resistentie en de ongewenste effecten is empirisch gebruik bij urinaire en respiratoire infecties af te raden.
  - Trimethoprim is actief tegen enterobacteriën zoals *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella pneumoniae*; pseudomonas is resistent.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Bijtonden door katten, honden of mensen: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3.): co-trimoxazol, in combinatie met clindamycine.
  - Gecomplieerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis) wanneer chinolonen gecontra-indiceerd zijn (zie ook 11.1.5.).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids (11.5.)**
  - Co-trimoxazol wordt, vooral bij HIV patiënten, gebruikt in de profylaxe en behandeling van toxoplasmose, en pneumonie door *Pneumocystis jiroveci* (vroeger *Pneumocystis carinii*) op basis van klinische studies. Deze indicatie is niet vermeld in de SKP.
  - Co-trimoxazol heeft een plaats bij de aanpak van ongecompliceerde huidabscessen met meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) enkel op geleide van kweek en antibiogram.

## Contra-indicaties

- Borstvoeding bij prematuren en bij kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.
- Kinderen jonger dan 2 maanden.
- Hematologische stoornissen.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Allergische reacties met rash, hematologische afwijkingen en serumziekte; kruisallergie met de hypoglykemiërende sulfamiden.
- Lever- en nierafwijkingen: zelden.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*-syndroom, Stevens-Johnson-syndroom en Lyell-syndroom (*zie Inl.6.2.6.*): zelden, maar heel ernstig.
- Acuut respiratoir distress-syndroom: zeer zelden, maar heel ernstig.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).
- Hematologische afwijkingen door interferentie van trimethoprim met het metabolisme van foliumzuur.
- Hyperkaliëmie door trimethoprim (*zie Inl.6.2.7.*).
- De ongewenste effecten zijn veel frequenter bij AIDS-patiënten.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **In het eerste trimester zijn er voor trimethoprim aanwijzingen van een teratogeen effect gezien de interferentie met het metabolisme van foliumzuur.** Het wordt daarom afgeraden co-trimoxazol tijdens het eerste trimester te gebruiken. Wanneer co-trimoxazol noodzakelijk/aangewezen is gedurende het eerste trimester, wordt veiligheidshalve aangeraden ook foliumzuur 4-5 mg/dag toe te dienen. Er zijn geen onderbouwde studies over de optimale dosis, sommige van onze bronnen raden 0,4-0,5 mg/ dag aan, andere bronnen 4-5 mg/ dag.
- De gegevens over gebruik van co-trimoxazol tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.
- **Kort voor de bevalling is er een verhoogd risico van hyperbilirubinemie en kernicterus bij de pasgeborene.** Dit risico is vooral verhoogd bij prematuren en bij pasgeborenen met G6PD-deficiëntie.

## Interacties

- *Zie 11.1.*
- Verhoogd risico van beenmergdepressie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met co-trimoxazol.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen die hyperkaliëmie geven (*zie Inl.6.2.7.*).
- Co-trimoxazol is een substraat van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2C8 en CYP2C9 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met o.a. toename van het effect van de vitamine K-antagonisten.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

### 11.1.7. Urinaire antibacteriële middelen

In dit hoofdstuk worden de middelen beschreven die specifiek bestemd zijn voor de behandeling van infecties van de lage urinewegen. Wegens onvoldoende penetratie in de weefsels worden de hier besproken middelen niet gebruikt bij prostatitis, orchi-epididymitis en pyelonefritis waar chinolonen de voorkeur hebben.

Voor de aanpak van urineweginfecties bij ouderen, *zie Folia juli 2021.*

#### 11.1.7.1. Nitrofuranen

Het gaat om nitrofurantoïne.

### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.7.*
- **Spectrum en resistentie**



- Nitrofuranen hebben een breed werkingspectrum, zowel tegen Gram-positieve als tegen Gram-negatieve micro-organismen en zelfs tegen anaeroben.
- *Escherichia coli* is het meest gevoelig; klebsiella- en enterobacter-stammen zijn minder gevoelig; proteus-stammen zijn resistent. *Pseudomonas aeruginosa* is bijna altijd resistent.
- oResistentie treedt zelden op en nitrofuranen kunnen daardoor herhaaldelijk worden gebruikt bij recidiverende infecties van de lage urinewegen.
- Nitrofurantoïne is meest actief in zure urine en verliest zijn werkzaamheid bij pH > 8.
- Chronisch gebruik bij ouderen en zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie, is af te raden.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Niet-gecompliceerde lage urineweginfectie (cystitis en recidiverende cystitis): nitrofurantoïne is het eerstekeuzemiddel tenzij bij hoogbejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie waar trimethoprim de eerste keuze is, en in geval van cystitis in de laatste weken van de zwangerschap waar fosfomycine de eerste keuze is.

### Contra-indicaties

- **Nierinsufficiëntie:** nitrofurantoïne is in dat geval niet doeltreffend (te lage urinaire concentratie), en gevaarlijk (gezien zijn systemische toxiciteit, vooral perifere neuropathie).

### Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Gastro-intestinale reacties (minder frequent bij inname met voedsel): frequent.
- Benigne intracranieële hypertensie.
- Tijdelijke alopecie.
- Overgevoeligheidsreacties, onder andere huiduitslag, angioedeem, myalgie, artralgie.
- Acute longreacties (met o.a. koorts, eosinofilie), meestal binnen de eerste week van de behandeling en reversibel.
- Hematologische stoornissen, o.a. leucopenie, agranulocytose: zelden. Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaadehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, zie Inl.6.2.11.).
- Bij langdurig gebruik, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie: chronische longtoxiciteit (interstitiële pneumonitis en longfibrose), levertoxiciteit (cholestatische icterus, hepatitis, levernecrose), perifere neuropathie.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Nitrofuranen zijn af te raden op het einde van de zwangerschap, gezien er een risico is van hemolyse bij de pasgeborene, vooral indien glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie bestaat.
- Borstvoeding: risico van hemolytische anemie bij zuigelingen jonger dan 1 maand, premature neonaten en kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, al is dit risico zeer beperkt.

### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (zie Inl.6.2.11.).
- Bij langdurig gebruik, long- en leverfunctie opvolgen.

### Toediening en posologie

- Inname met voedsel verbetert de resorptie en vermindert de gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Nitrofurantoïne kan onder vorm van siroop magistraal (6 mg/ml) worden voorgeschreven bij kinderen ("Suspensie voor pediatrie met 30 mg nitrofurantoïne/5 ml TMF"). De dosis bedraagt 5 à 7 mg/kg/dag in 4 doses gedurende 5 dagen.

#### 11.1.7.2. Trimethoprim

Trimethoprim wordt in monotherapie of in associatie met sulfamethoxazol (zie co-trimoxazol 11.1.6.) gebruikt.





## Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.7.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Trimethoprim is actief tegen *Enterobacteriën* zoals *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa* is resistent. Resistentie tegen trimethoprim bij uropathogene kiemen neemt toe in België.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Niet-gecompliceerde lage urineweginfecties (cystitis en recidiverende cystitis): trimethoprim is enkel een eerste keuze bij cystitis bij hoogbejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie omdat nitrofurantoïne gecontra-indiceerd is bij patiënten met nierinsufficiëntie. Wanneer gebruikt bij recidiverende cystitis moet de behandeling eventueel bijgesteld worden op geleide van antibiogram.

## Contra-indicaties

- Hematologische stoornissen.

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Nausea en braken.
- Allergische huidreacties.
- Hematologische afwijkingen, o.a. macrocytaire anemie, door interferentie met het metabolisme van foliumzuur: zelden.
- Lichte verhoging van het serumcreatinine door inhibitie van de tubulaire secretie van creatinine.
- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7.*)

## Zwangerschap en borstvoeding

- **In het eerste trimester zijn er zijn aanwijzingen voor een teratogeen effect van trimethoprim t.g.v. de interferentie met het metabolisme van foliumzuur.** Het wordt daarom afgeraden trimethoprim tijdens het eerste trimester te gebruiken.
- Wanneer trimethoprim noodzakelijk/aangewezen is gedurende het eerste trimester, wordt veiligheidshalve aangeraden ook foliumzuur 4-5 mg/dag toe te dienen. Er zijn geen onderbouwde studies over de optimale dosis, onze bronnen raden 0,4-0,5 mg/ dag aan, andere bronnen 4-5 mg/ dag.
- De gegevens over gebruik van trimethoprim tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.

## Interacties

- *Zie 11.1.*
- Verhoogd risico van beenmergdepressie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met trimethoprim.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen die hyperkaliëmie geven (*zie Inl.6.2.7.*)
- Trimethoprim is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2C8 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*)

## Toediening en posologie

- Er is momenteel geen specialiteit op basis van trimethoprim gecommercialiseerd in België.
- Trimethoprim kan wel magistraal worden voorgeschreven.
  - Volw.: trimethoprim 300 mg per gelule
    - Acute behandeling: S/300 mg p.d. in 1 dosis 's avonds gedurende 3 dagen (vrouw) of 7 dagen (man).





- Recidiverende cystitis: 5/100 mg p.d. in 1 dosis gedurende 6 maanden.

### 11.1.7.3. Fosfomycine

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.7.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Fosfomycine is bij de concentraties die in de urine worden bereikt, actief tegen zowel Gram-positieve (o.a. *Staphylococcus aureus* en *Enterococcus faecalis*) als Gram-negatieve (o.a. *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) uropathogene kiemen, maar is nauwelijks actief tegen *Staphylococcus saprophyticus*, een frequente verwekker van urineweginfecties in de eerste lijn.
- Er zijn geen goede gegevens over gebruik bij ouderen en bij risicogroepen zoals diabetici en patiënten met aandoeningen van de nieren of de urinewegen.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Niet-gecompliceerde lage urineweginfecties (cystitis en recidiverende cystitis): fosfomycine is een alternatief voor nitrofurantoïne, maar het geeft een lager genezingspercentage. Fosfomycine is wel de eerste keuze in geval van cystitis in de laatste weken van de zwangerschap.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Nausea en braken, diarree.
- Allergische huidreacties.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De beperkte gegevens wijzen niet op een verhoogd risico van afwijkingen bij het kind.

#### Interacties

- *Zie 11.1.*

### 11.1.7.4. Pivmecillinam

Pivmecillinam, een amidinopenicilline, is een precursor van mecillinam. Het is niet meer beschikbaar sinds januari 2024.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.7.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Pivmecillinam heeft een smalspectrum dat enkel Gram-negatieve bacteriën (o.a. *E. coli*) omvat.
  - De resistentiegraad lijkt laag te zijn, maar dit moet opgevolgd worden in de Belgische context.
  - Het doelwit-eiwit op het oppervlak van de Gram-negatieve bacteriën verschilt van dat van andere  $\beta$ -lactam-antibiotica. Daarom is het risico van kruisresistentie gering.
- Pivmecillinam wordt gebruikt bij niet-gecompliceerde acute cystitis bij volwassenen (SKP).
- Pivmecillinam is op de Belgische markt beschikbaar sinds november 2020, zijn plaats werd nog niet bepaald door BAPCOC (voor de aanbevelingen van BAPCOC i.v.m. acute cystitis, *zie 11.5.4.1.* ). Het wordt beschouwd als een goed onderbouwde keuze bij niet-gecompliceerde cystitis in Scandinavië en het Verenigd Koninkrijk.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline overgevoeligheid.
- Slokdarmafwijkingen.



## Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Gastro-intestinale stoornissen; slokdarmulceratie (soms).
- Vulvo-vaginale mycosen.
- Allergische reacties.

## Bijzondere voorzorgen

- Pivmecillinam zittend of rechtstaand innemen met half glas vloeistof om het risico van slokdarmulceratie te verminderen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Inname kort voor de bevalling kan tijdens de neonatale screening vals-positieve resultaten voor isovaleriaanacidemie geven.

## Posologie

- Niet-gecompliceerde cystitis: 400 mg 3 x p.d. gedurende 3 dagen

### 11.1.8. Tuberculostatica

#### Plaatsbepaling

- Actieve tuberculose
  - Bij de behandeling van tuberculose worden tuberculostatica gedurende minstens 6 maanden toegediend.
  - Bij monotherapie treedt voor alle tuberculostatica snel bacteriële resistentie op. Bij de aanvangsfase heeft behandeling met vier verschillende middelen een plaats om ontwikkeling van bacteriële resistentie tegen te gaan.
  - Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol samen vormen meestal de startbehandeling in België.
  - Na twee maanden wordt overgeschakeld op enkel isoniazide-rifampicine, op voorwaarde dat volledige gevoeligheid voor deze middelen werd aangetoond en dat het bacteriënaantal in de infectiehaarden voldoende is afgenomen.
  - Bedaquiline is voorbehouden voor de behandeling van multiresistente longtuberculose (SKP), in associatie met andere tuberculostatica. Ook rifabutine wordt gebruikt bij multiresistente tuberculose.
- Latente tuberculose (o.a. direct contact of na virage van de Mantoux test)
  - Isoniazide (gedurende 6 maanden), de combinatie isoniazide + rifampicine (gedurende 3 maanden), of - in geval van bewezen resistentie aan isoniazide -, rifampicine (gedurende 4 maanden) wordt gebuikt.
- Zie ook website tuberculose organisaties: Nederlandstalig: <https://tuberculose.vrgt.be>; Franstalig: <https://www.fares.be/tuberculose>.
- Tuberculine voor de diagnose van een tuberculose-infectie (tuberculinehuidtest, synoniem Mantoux-test of intradermotest) wordt vermeld in 19.3.

#### Toediening en posologie

- De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

##### 11.1.8.1. Isoniazide

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.8.



## Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie, leverlijden bij vroegere toediening (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Allergische reacties: zelden.
- Perifere neuropathie (vooral paresthesieën in onderbenen en voeten) bij 1 à 2% van de patiënten, vooral bij ouderen of te hoge doses. Toediening van pyridoxine (vitamine B), 20 tot 40 mg per dag, voorkomt of vermindert dit ongewenst effect.
- Sedatie en neuropsychiatrische ongewenste effecten.
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van isoniazide. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Tijdens de zwangerschap is er een toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met rifampicine.

## Interacties

- *Zie 11.1.*
- Toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met rifampicine.
- Toename van de sedatie bij inname van alcohol.
- Isoniazide is een inhibitor van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie *zie Inl.6.2.11.*

### 11.1.8.2. Rifampicine

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*
- Rifampicine wordt in principe voorbehouden voor de behandeling van tuberculose (in associatie met andere tuberculostatika).
- Rifampicine wordt in combinatie met andere antibiotica gebruikt voor de behandeling van vreemdlichaaminfecties op basis van beperkte evidentie.
- Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: "*Meningokokken invasieve infecties*" (Vlaanderen > Departement Zorg); "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (AVIQ).

## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.



- Overgevoeligheidsverschijnselen bij intermitterende toediening: grieperig syndroom, uitzonderlijk dyspneu, shock, hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie.
- Oranje-rode verkleuring van urine, zweet, speeksel, traanvocht en feces.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van rifampicine. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Tijdens de zwangerschap is er een toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met isoniazide.
- Postnatale bloedingen bij moeder en kind bij gebruik op het einde van de zwangerschap.

## Interacties

- *Zie 11.1.*
- Verhoogde hepatotoxiciteit bij associëren met isoniazide.
- Rifampicine is substraat van P-gp en een inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 en P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*). Belangrijke interacties zijn o.a. het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en hormonale noodanticonceptie; wanneer anticonceptie aangewezen is, moet gekozen worden voor de prikpil of een hormoon- of koperspiraaltje (*zie Folia november 2021*). Andere belangrijke interacties zijn deze met de immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus, sirolimus en everolimus (risico van orgaanafstoting), met sommige antiretrovirale middelen en met vitamine K-antagonisten.

### 11.1.8.3. Pyrazinamide

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*

#### Contra-indicaties

- Jicht of antecedenten ervan.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Stijging van de uricemie, soms met jichtaanvallen.
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- *Zie 11.1.*

### 11.1.8.4. Ethambutol

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*



## Contra-indicaties

- Optische neuritis.

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Retrobulbaire neuritis met uitvallen van de rood-groenperceptie, vermindering van de gezichtsscherpte, centrale scotomen en inkrimping van het gezichtsveld: zelden bij de normale dosering en reversibel bij stoppen of verlagen van de dosis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van ethambutol. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- *Zie 11.1.*

### 11.1.8.5. Bedaquiline

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*
- Bedaquiline, in associatie met andere tuberculostatika, is voorbehouden voor de behandeling van multiresistente longtuberculose (SKP). Een studie toonde een betere genezingskans maar verhoogde mortaliteit, zonder bewezen oorzakelijk verband, bij patiënten die bedaquiline kregen [*zie Folia juni 2014*].

#### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

#### Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- **Verlenging van het QT-interval met risico van torsades de pointes (voor de risicofactoren van torsades de pointes; zie Inl.6.2.2.).**
- Stijging van de leverenzymen, zeker bij chronisch of excessief alcoholgebruik [*zie Folia maart 2017*].
- Longinfecties.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bedaquiline tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Interacties

- *Zie 11.1.*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het QT-interval verlengen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Bedaquiline is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

### 11.1.9. Aminoglycosiden

Het gaat om amikacine, gentamicine, paromomycine en tobramycine.



## Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Aminoglycosiden zijn actief tegen aerobe Gram-negatieve micro-organismen, tegen stafylokokken en tegen bepaalde mycobacteriën, maar minder tegen de overige Gram-positieve micro-organismen en helemaal niet tegen anaeroben.
- Aminoglycosiden worden best in associatie gebruikt om hun spectrum te verbreden. Ze worden geassocieerd aan een penicilline of een cefalosporine bij ernstige infecties te wijten aan *Enterobacteriën* of aan *Pseudomonas aeruginosa*.
- Aminoglycosiden worden best enkel in hospitaalmilieu gebruikt omwille van de noodzaak van monitoring i.v.m. de potentiële toxiciteit.
- Amikacine liposomaal (via inhalatie) heeft als indicatie de behandeling van sommige niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassenen (SKP).
- Tobramycine via inhalatie wordt bij mucoviscidosepatiënten gebruikt in geval van chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (SKP).
- Paromomycine is een aminoglycoside dat, zoals andere aminoglycosiden, zeer weinig wordt geresorbeerd na orale toediening maar te toxisch is voor systemisch gebruik; daarom wordt het uitsluitend oraal gebruikt bij darminfecties (bv. bepaalde infecties met giardia, amoebiasis) (SKP).

## Contra-indicaties

- Myasthenia gravis.

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- **De aminoglycosiden zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ototoxiciteit (en vestibulotoxiciteit).
- Nefrotoxiciteit, soms zeer laattijdig, met verdere vermindering van de excretie en zo een verder oplopen van de plasmaconcentraties; over de eventuele verschillen in nefrotoxiciteit tussen de verschillende aminoglycosiden bestaat geen eensgezindheid. Voor meerdere aminoglycosiden is bewezen dat bij toediening van de dagdosis in één dosis, de nefrotoxiciteit geringer is, met verbetering van de doeltreffendheid.
- Verslechtering van neuromusculaire geleidingsstoornissen, met mogelijke parese bij intraveneuze bolustoediening.
- Amikacine liposomaal: zeer frequent: dysfonie, hoesten, dyspnoe, haemoptysis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Bij blootstelling in utero aan een aminoside moet rekening worden gehouden met mogelijke ototoxiciteit (beschreven met kanamycine en streptomycine, beide niet beschikbaar in België), al is dit voor de hier vermelde aminosiden onduidelijk. Omwille van de minimale resorptie van paromomycine wordt geen in utero blootstelling verwacht.**

## Interacties

- *Zie 11.1.*
- Verhoogde nefro- en ototoxiciteit bij associëren met lisdiuretica.
- Verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.
- Amikacine liposomaal: toediening samen met een ander aminoglycoside (eender welke toedieningsweg) is gecontra-indiceerd.

## Bijzondere voorzorgen

- Plasmaconcentraties moeten gemeten worden (*zie Inl.6.1.4.*), zeker bij gedaalde nierfunctie.



## Toediening en posologie

- De aminoglycosiden worden weinig of niet geresorbeerd vanuit de darm, en voor systemische infecties moet men ze parenteraal toedienen.
- Ze dringen slecht door in de gal of in het cerebrospinale vocht maar gaan wel doorheen de placenta.
- In de meeste situaties wordt de dagdosis van de parenterale aminoglycosiden in één dosis toegediend om de toxiciteit te beperken.
- Bij nierinsufficiëntie dient de dosis verminderd te worden.

### 11.1.10. Glycopeptiden

Het gaat om teicoplanine en vancomycine.

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Teicoplanine en vancomycine zijn uitsluitend actief tegen Gram-positieve micro-organismen, vooral stafylokokken en streptokokken, en tegen *Clostridioides difficile*.
  - Er lijkt de laatste jaren een licht dalende trend te zijn in het aantal geïsoleerde vancomycine-resistente *E. faecium*-stammen in België (van ongeveer 4,2% in 2014 naar 2,6% in 2018).
- Glycopeptiden parenteraal zijn slechts aangewezen bij de behandeling van ernstige infecties wanneer  $\beta$ -lactamantibiotica niet kunnen gebruikt worden of wanneer de Gram-positieve kokken weerstandig zijn tegen  $\beta$ -lactamantibiotica, vooral meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticilline-resistente *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), enterokokken en *Streptococcus viridans*, dit omwille van lagere klinische doeltreffendheid dan bèta-lactamantibiotica enerzijds en signalen van verhoogde mortaliteit en renale toxiciteit anderzijds.
- Vancomycine peroraal wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile* op basis van goede klinische studies; fidaxomycine (zie 11.1.11.5.) is onder bepaalde voorwaarden een alternatief. Metronidazol wordt soms gebruikt bij minder ernstige vormen [zie *Folia februari 2016*]. maar kans op genezing is lager in vergelijking met vancomycine. In België is er geen specialiteit voor orale toediening op basis van vancomycine meer beschikbaar. Het is mogelijk een preparaat voor oraal gebruik te bereiden op basis van het poeder in de flacons bestemd voor infuus.
- Bij parenterale toediening moeten de plasmaconcentraties opgevolgd worden om toxiciteit te voorkomen en om subtherapeutische concentraties te vermijden.

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Warmtegevoel, jeuk en nausea op het ogenblik van toediening.
- Allergische reacties (koorts, rash...).
- Nefrotoxiciteit, ototoxiciteit.
- Tromboflebitis op de injectieplaats.
- Vancomycine: neutropenie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Teicoplanine en vancomycine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.



## 11.1.11. Diverse antibiotica

### 11.1.11.1. Linezolid

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Linezolid, een oxazolidinone, is actief tegen Gram-positieve micro-organismen, met inbegrip van enterokokken resistent tegen vancomycine en van meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).
- Om ontwikkeling van resistentie te beperken, mag dit middel enkel gebruikt worden bij ernstige infecties met Gram-positieve kokken resistent tegen de gebruikelijke antibiotica (bv. glycopeptiden), of bij ernstige ongewenste effecten bij gebruik van glycopeptiden (SKP).
- Linezolid is ook een reversibele, niet-selectieve MAO-inhibitor, wat implicaties kan hebben voor interacties.

#### Contra-indicaties

- Gebruik samen met een ander middel dat de MAO's inhibeert, of binnen de 2 weken na het stoppen ervan.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Gastro-intestinale stoornissen met risico van pseudomembraneuze colitis.
- Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid.
- Rash.
- Ernstige tot levensbedreigende toxiciteit bij langdurige toediening (meer dan 4 weken): irreversibele optische en perifere neuropathie, reversibele hematologische stoornissen (trombocytopenie, leukopenie, anemie), melkzuuracidose.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van linezolid tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Interacties

- *Zie 11.1.*
- Deze van de MAO-inhibitoren (*zie 10.3.3.*), o.a. risico van serotoninesyndroom bij combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (*zie Int.6.2.4.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- Omwille van de ongewenste effecten wordt gebruik langer dan 4 weken afgeraden.
- Bij toediening gedurende meer dan 10 dagen is regelmatige hematologische controle aangewezen.

### 11.1.11.2. Thiamfenicol

Chlooramfenicol, dat als specialiteit niet meer beschikbaar is voor systemische toediening, is verwant aan thiamfenicol.

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Het spectrum van thiamfenicol omvat zowel Gram-positieve als Gram-negatieve micro-organismen.
- Omwille van het risico van beenmergtoxiciteit (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*), dient het gebruik van thiamfenicol beperkt te blijven tot ernstige infecties met micro-organismen die resistent zijn tegen andere antibiotica (SKP).





## Contra-indicaties

- Patiënten met beenmergdepressie of andere hematologische stoornissen.
- Kinderen jonger dan 6 maanden.
- Borstvoeding.

## Ongewenste effecten en interacties

- *Zie 11.1.*
- Beenmergdepressie (dosisafhankelijk en reversibel), vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en ouderen.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van thiamfenicol tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

### 11.1.11.3. Rifamycines

Het gaat om rifabutine, rifamycine, rifampicine (*zie 11.1.8.2.*) en rifaximine.

## Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - De rifamycines zijn actief tegen *Mycobacterium tuberculosis*, Gram-positieve kokken (met uitzondering van de enterokokken), *Neisseria meningitidis*, en legionella- en brucella-stammen. Ze zijn matig actief tegen Gram-negatieve bacteriën.
- Rifabutine wordt gebruikt voor infecties met atypische mycobacteriën (waaronder *Mycobacterium avium*), en ook voor tuberculose bij resistentie tegen andere middelen (SKP).
- Rifaximine wordt praktisch niet geresorbeerd en oefent zijn werking lokaal uit ter hoogte van de darmflora; het wordt gebruikt ter preventie van recidieven van episoden van hepatische encefalopathie (SKP) (meestal in associatie met lactulose, *zie 3.5.3.1.*).
- Rifampicine wordt in principe voorbehouden voor de behandeling van tuberculose, en wordt besproken in *11.1.8.2.*

## Contra-indicaties

- Rifamycine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Rifaximine: darmobstructie.

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Leverfunctiestoornissen bij hoge doses.
- Verkleuring van de lichaamsvochten.
- Rifaximine: ook perifeer oedeem, ascites, artralgie, anemie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Rifabutine, rifamycine, rifampicine en rifaximine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Postnatale bloedingen bij moeder en kind bij gebruik op het einde van de zwangerschap.



## Interacties

- *Zie 11.1.*
- Mogelijk daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Rifabutine en rifamycine zijn inductoren van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met o.a. minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en hormonale noodanticonceptie; wanneer anticonceptie aangewezen is, moet gekozen worden voor de prikpil of een hormoon- of koperspiraaltje (*zie Folia november 2021*).
- Rifabutine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Rifaximine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

### 11.1.11.4. Polymyxinen

Het gaat om colistimethaatnatrium, prodrug van colistine (syn. polymyxine E).

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Colistimethaat is enkel actief tegen Gram-negatieve micro-organismen.
- Via inhalatie wordt het gebruikt voor de behandeling van respiratoire infecties door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met mucoviscidose (SKP).
- Intraveneus wordt het gebruikt bij sommige ernstige infecties door multiresistente Gram-negatieve kiemen, indien er geen alternatieven zijn (SKP).

#### Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Allergische reacties.
- Nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit (bv. apneu, paresthesieën, duizeligheid), vooral bij hoge doses.
- Via inhalatie: ook hoesten en bronchospasme.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van colistimethaatnatrium tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Interacties

- *Zie 11.1.*

### 11.1.11.5. Fidaxomicine

Fidaxomicine is een macrocyclisch antibioticum, structureel verwant met de macroliden.

#### Plaatsbepaling

- Fidaxomicine oraal wordt praktisch niet geresorbeerd; het is evenwaardig met vancomycine per os in de behandeling van (ernstige) *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree. Er zijn echter geen gegevens bij patiënten met zeer ernstige pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides* of in geval van multipelle recidieven [*zie Folia februari 2016*]. Metronidazol (*zie 11.3.3.*) blijft de eerstekeuzebehandeling voor de minder ernstige vormen.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.



- Leukopenie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van fidaxomicine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- *Zie 11.1.*
- Fidaxomicine is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*)

## 11.2. Antimycotica

### Plaatsbepaling

- *Zie Transparantiefiche “Aanpak van dermatomycosen” (literatuur geraadpleegd tot juli 2018).*
- Bij oppervlakkige schimmel- en gistinfecties (huid, orofaryngeaal, vulvovaginaal) geeft lokale behandeling minder kans op algemene ongewenste effecten dan orale behandeling (*zie 15.1.3. en 6.1.*). Slechts bij onvoldoende resultaten van lokale behandeling en bij uitgebreide of frequent recidiverende infectie kan systemische behandeling nuttig zijn (*zie Plaatsbepaling in 11.2.3.*).
- Mycosen van de nagels (onychomycosen) zijn bij gezonde personen louter een cosmetisch probleem. Lokale behandeling (*zie 15.1.3.*) is een alternatief indien orale therapie niet gewenst is. Het is minder werkzaam, vaak is een antimycoticum langs algemene weg nodig (*zie Plaatsbepaling in 11.2.3.*).
- Bij mycose van de hoofdhuid is meestal een antimycoticum langs algemene weg nodig.
- Bij veralgemeende schimmelinfecties is systemische behandeling aangewezen.

### 11.2.1. Polyenen

Het gaat om amfotericine B en nystatine.

### Plaatsbepaling

- **Spectrum**
  - De polyenen zijn actief tegen gisten (o.a. *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* en *Candida non albicans*) en tegen de meeste schimmels (o.a. *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*).
- Amfotericine B is in België alleen beschikbaar als lipidencomplex of in liposomen. Volgens de SKP is het gebruik beperkt tot ernstige en veralgemeende infecties met gevoelige schimmels of gisten. Amfotericine B wordt ook gebruikt bij sommige vormen van leishmaniase (indicatie niet vermeld in de SKP).
- Voor orale inname van nystatine in de behandeling van huidmycosen bestaat geen onderbouwing.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Nystatine: orofaryngeale candidose:
    - spruw bij kinderen < 6 maanden (miconazol orale gel is werkzamer maar gecontra-indiceerd bij deze jonge kinderen, *zie 11.2.3.*);
    - stomatitis bij immunocompetente volwassenen: nystatine is een optie, maar is minder werkzaam dan miconazol orale gel.

### Ongewenste effecten

- Amfotericine B.
  - Tromboflebitis op de plaats van injectie.
  - Rillingen, koorts, nausea, braken en anafylactische reacties op het ogenblik van de toediening, vooral bij te snelle toediening.
  - Nefrotoxiciteit afhankelijk van de totale dosis: kan gedeeltelijk worden tegengegaan door voldoende



hydratie. De nefrotoxiciteit is geringer bij gebruik als lipidencomplex of in liposomen. Bij toenemende nefrotoxiciteit dient de toediening tijdelijk of definitief te worden gestopt.

- Hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, convulsies en hypokaliëmie.
- Cardiotoxiciteit (o.a. aritmieën, cardiomyopathie), vooral bij te snelle infusie en hoge doses.
- Nystatine: gastro-intestinale stoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Amfotericine B en nystatine: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruuststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- Amfotericine B: verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

## Bijzondere voorzorgen

- Amfotericine B: voldoende hydratatie is zeer belangrijk in verband met de niertoxiciteit van het middel.
- Amfotericine B: dikwijls wordt een testdosis gegeven (5 mg) vooraleer het intraveneus infuus wordt gestart, om eventuele anafylactische reacties op te sporen.

## 11.2.2. Echinocandinen

Het gaat om anidulafungine en caspofungine.

### Plaatsbepaling

- **Spectrum**
  - De echinocandinen zijn actief tegen gisten (o.a. *Candida albicans* en *Candida non albicans*) en tegen sommige schimmels (o.a. *Aspergillus*).
- Anidulafungine heeft als indicatie in de SKP de behandeling van invasieve infecties met candida. De ervaring bij niet-neutropene patiënten is beperkt (SKP).
- Caspofungine heeft als indicaties in de SKP de behandeling van invasieve infecties met candida en infecties met *Aspergillus* resistent tegen andere middelen, en de empirische behandeling bij patiënten met neutropenie bij vermoeden van schimmelinfecties met koorts ondanks toediening van antibiotica (SKP).

### Ongewenste effecten

- Nausea, braken, koorts, warmte-opwellingen, rash, jeuk, verhoging van de leverenzymen.
- Tromboflebitis ter hoogte van de injectieplaats.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Anidulafungine en caspofungine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## 11.2.3. Azolderivaten

Hieronder worden de azolderivaten voor systemisch gebruik besproken. Het gaat om miconazol (een imidazol) en om fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol (triazolen). Miconazol is niet meer beschikbaar sinds maart 2024. Voor de azolderivaten voor vaginaal gebruik (butoconazol, clotrimazol, miconazol en fenticonazol): zie 6.1.1. Voor de azolderivaten voor cutaan gebruik (bifonazol, clotrimazol, isoconazol en ketoconazol): zie 15.1.3.

### Plaatsbepaling

- Zie 11.2.



- **Spectrum**

- De azoolderivaten zijn actief tegen gisten, dermatofyten en andere schimmels, maar ze verschillen onderling in werkingspectrum. Fluconazol is vooral actief tegen *Candida* en cryptokokken. Isavuconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol hebben een breder spectrum, en zijn ook actief tegen onder andere *Aspergillus*.
- Systemische toediening van fluconazol en itraconazol heeft diverse systemische infecties en resistente nagel-en huidinfecties als indicatie (SKP). Systemische toediening van isavuconazol, posaconazol en voriconazol heeft alleen ernstige systemische infecties met o.a. *Aspergillus* als indicatie (SKP).
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Onychomycosen: behandeling is enkel bij immunogecompromiteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen, en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur. BAPCOC opteert als eerste keuze voor een systemische behandeling, en als alternatief (maar minder werkzaam) voor lokale behandeling met ciclopirox (zie 15.1.3.). De lokale behandeling vergt een lange behandelingsduur; er zijn geen gerandomiseerde studies die lokale behandeling vergelijken met systemische. Een klinisch en cosmetisch bevredigend antwoord wordt slechts bij de helft van de behandelde patiënten gezien.
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de voeten: terbinafine oraal;
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de handen: itraconazol oraal in pulstherapie.
  - Huidinfecties met candida of schimmel: orale behandeling met terbinafine of itraconazol kan overwogen bij falen van de lokale behandeling (zie 15.1.3.).
  - Orofaryngeale candidose: bij zuigelingen is spruw meestal zelflimiterend na 3 tot 8 weken; behandeling kan de duur van de klachten inkorten. Bij kinderen < 6 maanden is nystatine (zie 11.2.1.) de eerste keuze. Miconazol orale gel is de eerste keuze bij spruw bij kinderen > 6 maanden en in geval van stomatitis bij immunocompetenten volwassenen. Miconazol is niet meer beschikbaar sinds maart 2024. Nystatine kan een alternatief zijn bij immunocompetente volwassenen. Bij therapiefalen kan systemische behandeling (BAPCOC opteert voor fluconazol) overwogen worden.
  - *Candida*-vulvovaginitis: een azoolderivaat lokaal (zie 6.1.1.) of fluconazol oraal is gelijkwaardig, en de keuze bij een niet-zwangere vrouw kan gebeuren op basis van de voorkeur van de patiënte; bij zwangerschap opteert BAPCOC voor een vaginale behandeling gedurende 7 dagen. Bij recidiverende candida vulvovaginitis zijn zowel zelfbehandeling bij klachten als profylactische behandeling (oraal of lokaal) geschikte strategieën.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - *Pityriasis versicolor*: fluconazol en itraconazol worden gebruikt wanneer systemische behandeling is geïndiceerd (SKP). Lokale behandeling geeft minder kans op ongewenste effecten.

## Contra-indicaties

- **Fluconazol: zwangerschap** (tenzij de eenmalige dosis bij candida-vulvovaginitis, zie 6.1.1.); risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).
- **Miconazol orale gel: zuigelingen jonger dan 6 maanden; jonge kinderen met onvoldoende ontwikkelde slikreflex** [zie Folia september 2012].

## Ongewenste effecten

- **Fluconazol, mogelijk ook met itraconazol, posaconazol en voriconazol: verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).
- Fluconazol: gastro-intestinale last, rash, stijging van de leverenzymen.
- Isavuconazol: gastro-intestinale last, stijging van de leverenzymen, dyspneu, hoofdpijn, hypokaliëmie, huiduitslag, reactie ter hoogte van de injectieplaats.
- Itraconazol: gastro-intestinale last, rash, hepatotoxiciteit, hoofdpijn, neuropathie, hartfalen.
- Miconazol: nausea en braken, diarree bij langdurige behandeling. Verstikking door gebruik van de orale



gel bij zuigelingen en jonge kinderen is gerapporteerd [zie *Folia september 2012*].

- Posaconazol en voriconazol: koorts, hoofdpijn, gastro-intestinale last, stijging van de leverenzymen, perifeer oedeem, hematologische stoornissen, visusstoornissen, tromboflebitis ter hoogte van de injectieplaats.
- Voriconazol: fotosensibilisatie (vooral bij langdurige behandeling).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap: fluconazol is gecontra-indiceerd.** De eenmalige dosis van 150 mg bij candida-vulvovaginitis is waarschijnlijk veilig maar wordt in de BAPCOC-gids veiligheidshalve afgeraden. **Met hoge doseringen fluconazol (zeker als  $\geq 400$  mg p.d.) zijn er sterke aanwijzingen van een teratogeen effect; doses boven 150 mg per dag worden afgeraden.**
- Miconazol (lokaal) en itraconazol: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Isavuconazol, posaconazol en voriconazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Fluconazol (mogelijk ook itraconazol, posaconazol en voriconazol): verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2*).
- Voriconazol: flucloxacilline leidt tot subtherapeutische plasmaconcentraties van voriconazol bij de helft van de patiënten.
- Itraconazol: verminderd resorptie van itraconazol door PPI's door de veranderde maag-pH [zie *Folia april 2024*].
- Fluconazol is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19, en een inhibitor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met o.a. een toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Isavuconazol is een substraat van CYP3A4, een inhibitor van CYP3A4 en P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Itraconazol is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Miconazol is een inhibitor van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*) met o.a. toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Posaconazol is een inhibitor van CYP3A4 en substraat van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Voriconazol is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met o.a. toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

## Bijzondere voorzorgen

- Voor voriconazol kunnen de plasmaconcentraties sterk variëren van persoon tot persoon en is het opvolgen ervan aangeraden.
- De maagsapresistente tabletten op basis van posaconazol hebben een betere biologische beschikbaarheid dan de suspensie; bij uitwisselen van de twee vormen zonder dosisaanpassing zijn ernstige ongewenste effecten gerapporteerd [zie *Folia december 2018*].
- Plasmaconcentraties van itraconazol in de vorm van harde capsules zijn hoger bij toediening tijdens of vlak na een maaltijd [zie *Folia april 2024*].
- Bij patiënten met een verminderde maagzuursecretie (achloorhydriea of patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de zuurtegraad van de maag verminderen (bijv. maagzuurremmers of PPI's)), is het raadzaam om itraconazol in te nemen met een zure drank [zie *Folia april 2024*].



#### 11.2.4. Terbinafine

##### Plaatsbepaling

- Zie 11.2.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
  - Onychomycosen: zie 11.2.3. Terbinafine per os is de eerste keuze bij schimmelnagel van de voeten.
  - Huidinfecties met candida of schimmel: orale behandeling met terbinafine of itraconazol kan overwogen bij falen van de lokale behandeling (zie 15.1.3.).

##### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

##### Ongewenste effecten

- Smaakstoornissen, gastro-intestinale stoornissen, rash.
- Verhoging van de leverenzymen, ernstige leverafwijkingen: zelden.
- Ernstige huidreacties, gaande van exantheemateuze pustulose tot syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Vermoeden van risico van agranulocytose.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van terbinafine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

##### Interacties

- Terbinafine is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

### 11.3. Antiparasitaire middelen

#### 11.3.1. Anthelminthica

##### Plaatsbepaling

- Ivermectine
  - Behandeling van schurft: volgens BAPCOC (zie 11.5.3.8.) zijn oraal ivermectine en lokaal ivermectine (*off-label*, zie 15.7.) een alternatief voor permethrine crème.
  - Behandeling van parasitosen: microfilaremie door *Wuchereria bancrofti*, strongyloidiasis.
- Mebendazol
  - Behandeling van rondwormen (nematoden) zoals *Ascaris lumbricoides* (spoolworm), *Enterobius vermicularis* (syn. oxyuren of aarswormen), *Trichuris trichiura* (zweepworm), en *Ancylostoma duodenale* en *Necator americanus* (mijnwormen). De werkzaamheid van mebendazol tegen *T. trichiura* is beperkt.
  - Mebendazol is geen therapeutische optie bij lintwormen (*Taenia*) ondanks de vermelding van deze indicatie in de SKP.
- Niclosamide
  - heeft een plaats in de behandeling van darminfecties met lintwormen (cestoden) zoals *Taenia saginata* (runderlintworm).
- Bepaalde anthelminthica vereist voor behandeling van tropische helminthiasen (echinococcose, schistosomiase, filariasis) zijn niet gecommercialiseerd in België.
- Bij falen van de eerstelijnsbehandeling en bij onvoldoende bekendheid met ziektes van tropische parasieten kan verwezen worden naar een gespecialiseerd centrum (bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten).





## Indicaties (synthese van de SKP)

- Ivermectine: schurft, microfilaremie door *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdiasis.
- Mebendazol: gastro-intestinale infecties met rondwormen en lintwormen (maar zie Rubriek "Plaatsbepaling" i.v.m. lintwormen).
- Niclosamide: darminfecties met lintwormen, onder andere van het Taenia-genus.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Ivermectine: voorbijgaande toename van de jeuk bij schurft.

## Bijzondere voorzorgen

- Ivermectine: in geval van een ernstige infectie adviseren sommige richtlijnen en BAPCOC (eventueel) een tweede dosis na 7-14 dagen. Volgens de SKP is een tweede dosis alleen nodig als er nieuwe laesies verschijnen of als het parasitologisch onderzoek positief is.
- Ivermectine: voor kinderen onder de zes jaar moeten de tabletten fijn gemaalld worden. Vermijd voedsel gedurende 2 uur voor of na de toediening.
- Mebendazol: bij infestatie met oxyuren (*Enterobius vermicularis*) vernietigt de medicatie niet de eieren buiten het lichaam, bv. onder de nagels; na 2 weken dient dan ook nogmaals 100 mg mebendazol gegeven te worden. Bij recidiverende infestatie worden ook personen uit de onmiddellijke omgeving behandeld.
- Niclosamide: tijdens de behandeling dient alcohol te worden vermeden (risico van gastro-intestinale ongewenste effecten door verhoogde resorptie). De tabletten oplossen in water of kauwen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van ivermectine oraal tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## 11.3.2. Antimalariamiddelen

### Plaatsbepaling

- *Plasmodium falciparum* is het meest pathogeen, en is het overheersende Plasmodium species in subsaharisch Afrika. Resistentie van *Plasmodium falciparum* tegen meerdere antimalariamiddelen neemt steeds toe. Chemoprophylaxe reduceert zeer sterk het risico van malaria door *P. falciparum*, ook van de ernstige vormen, maar biedt geen volledige bescherming.
- Aanvallen van malaria door "non-falciparum Plasmodium" (*P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*) verlopen meestal minder ernstig. De medicamenteuze profylaxe is niet gericht op deze Plasmodium species: er is wel bescherming tegen de primaire aanvallen van deze species, maar niet tegen de vorming van de slapende levervormen (hypnozoïeten) van *P. vivax* en *P. ovale*.
- Infectie met *Plasmodium knowlesi* (Zuidoost-Azië) kan zeer ernstig verlopen; malaria door dit species is bij reizigers zeer zeldzaam. Men neemt aan dat chemoprophylaxe beschermt tegen malaria door *P. knowlesi*, maar dit is weinig bestudeerd.
- **Bij koorts na terugkeer uit een risicogebied** (tot 3 maanden erna) moet men denken aan malaria (ook wanneer profylaxe werd toegepast), en wordt zo snel mogelijk een malariatest aangeraden.
- Hier worden enkel de grote lijnen van preventie en behandeling van malaria gegeven. Een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, kan informatie verstrekken over de dosering van de behandeling.

### 11.3.2.1. Preventie van malaria

#### Tabel 11b. Geneesmiddelen voor de preventie van malaria





	Behandelingsduur	Volwassene	Kind
Vaste combinatie atovaquon + proguanil	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 1 week na verlaten van het malariagebied	1 tablet <b>per dag</b> (tijdens de maaltijd)	<b>per dag</b> (tijdens de maaltijd): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-8 kg: ½ tabl. Junior</li> <li>• 8-10 kg: ¾ tabl. Junior</li> <li>• 11-20 kg: ¼ tabl. voor volw. of 1 tabl. Junior</li> <li>• 21-30 kg: ½ tabl. voor volw. of 2 tabl. Junior</li> <li>• 31-40 kg: ¾ tabl. voor volw. of 3 tabl. Junior</li> </ul>
Doxycycline	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 4 weken na verlaten van het malariagebied	100 mg <b>per dag</b> in één dosis ( <b>gecontra-indiceerd in het 2 en 3 trimester van de zwangerschap; gebruik in 1 trimester enkel bij dwingende reden</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 8 jaar: gecontra-indiceerd</li> <li>• ≥ 8 jaar: 1,5 mg/kg (max. 100 mg) <b>per dag</b> in één dosis</li> </ul>
Mefloquine	vanaf 2 à 4 weken vóór aankomst tot 4 weken na verlaten van het malariagebied	250 mg <b>per week</b> in één dosis	4 à 5 mg/kg <b>per week</b> in één dosis (magistraal te bereiden op basis van de specialiteit Lariam® of delen van tablet:

Voor de wereldmalariakaart '2023' van de Belgische Studiegroep voor Reisgeneeskunde, zie *Wanda voor artsen (Malaria – world map)*

Indien atovaquon + proguanil pas gestart werd tijdens het verblijf in het malariagebied of indien de inname onderbroken werd, dient het verder genomen te worden tot 4 weken (en dus niet 7 dagen) na verlaten van het malariagebied.

Belangrijke resistentie in sommige streken van Zuid-Oost Azië.

In verband met ongewenste effecten is het sinds 2014 is het verplicht een “*waarschuwingskaart voor de patiënt*” te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze waarschuwingskaart staan ook de contactgegevens van de arts in geval van ongewenste effecten.

Deze aanbeveling heeft als doel de ongewenste effecten van mefloquine te detecteren en adequate plasmaconcentraties te bereiken. Indien 2 à 4 weken niet meer mogelijk is, dient toch zo snel mogelijk gestart te worden; desnoods kan 1 tablet mefloquine per dag gedurende de 3 dagen vóór vertrek genomen worden, en nadien 1 tablet per week.

## Plaatsbepaling

- Zie 11.3.2., *Folia mei 2019* en *Wanda voor artsen Malaria*.
- Preventie bestaat steeds uit maatregelen om contact met de anophelesmug te verminderen of te vermijden (bedekkende kleren, muskietennet, repellent na zonsondergang; i.v.m. repellents, zie *Folia mei 2019*).
- De beslissing om, ter preventie van malaria, al dan niet ook chemoprophylaxe te starten en de keuze van het geneesmiddel gebeuren op maat van de individuele reiziger (al dan niet risicofactoren voor



malariacomplicaties; al dan niet risicovolle reisomstandigheden), en vanzelfsprekend rekening houdend met factoren zoals het land en de streek van bestemming [zie *Wanda voor artsen Countries*].

- Voor de preventie van malaria komen mefloquine, doxycycline (zie 11.1.3.) en de associatie atovaquon + proguanil in aanmerking. Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten. (Hydroxy)chloroquine heeft omwille van resistentie slechts een zeer beperkte plaats bij malariaprofylaxe. In *Tabel 11b. in 11.3.2.1.* worden voor de verschillende geneesmiddelen gebruikt ter preventie van malaria de dosering en behandelingsduur gegeven.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie Folia mei 2019*
- Chemoprophylaxe bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, verdient bijzondere aandacht. Voor extra informatie moet men zich wenden tot het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.
- **Zwangerschap**
  - Voor mefloquine en voor atovaquon + proguanil wijzen de gegevens niet op een verhoogd risico van afwijkingen bij het kind.
  - **Doxycycline is gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap (zie 11.1.3.);** gebruik in het 1ste trimester is bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief, aanvaardbaar.
  - Behandeling van malaria bij een zwangere vrouw vraagt dringende ziekenhuisopname.
- **Borstvoeding**
  - Doxycycline kan gebruikt worden, maar gedurende maximum 3 weken. Er zijn weinig gegevens met mefloquine. Er zijn geen gegevens met atovaquon + proguanil (volgens sommige bronnen enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind 5 kg of meer weegt).
  - Gebruik door de moeder van medicamenteuze malariaprofylaxe geeft geen bescherming bij het borstgevoede kind.

### 11.3.2.1.1. Associatie atovaquon + proguanil

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.*
- Atovaquon + proguanil kan overal als chemoprophylaxe gebruikt worden, ook in streken met resistentie tegen chloroquine of mefloquine.

#### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Rash, haaruitval en mondulceraties: zelden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.3.2.1.*
- **Zwangerschap:** de beperkte gegevens wijzen niet op een verhoogd risico van afwijkingen bij het kind. Bij groot risico op malaria is de risico-batenverhouding op dit moment gunstig voor de associatie atovaquon + proguanil.
- **Borstvoeding:** er zijn geen gegevens met de associatie atovaquon + proguanil; volgens sommige bronnen is de associatie enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind 5 kg of meer weegt.



## Interacties

- Proguanil is een substraat van CYP2C19 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

## Toediening en posologie

- Atovaquon + proguanil moet samen met voedsel worden ingenomen voor een goede resorptie.

### 11.3.2.1.2. Mefloquine

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.
- Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten. Er zijn streken met belangrijke resistentie, o.a. in Zuid-Oost Azië [Zie wanda voor artsen Malaria].

#### Contra-indicaties

- Epilepsie, psychische stoornissen of antecedenten van depressie, angststoornis of psychose.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, hartkloppingen, hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen.
- Psychische stoornissen (slapeloosheid, nachtmerries, angst, gaande tot verwardheid en hallucinaties). Om deze te detecteren is het aangeraden, zeker bij een eerste gebruik, de inname van mefloquine minstens 2, bij voorkeur 3 weken vóór het vertrek te starten.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.3.2.1.
- De gegevens over gebruik van mefloquine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van mefloquine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Mefloquine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig gebruiken in geval van hartritmestoornissen.
- Sinds 2014 is het verplicht een “*waarschuwingskaart voor de patiënt*” te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze *waarschuwingskaart* staan ook de contactgegevens van de behandelende arts in geval van ongewenste effecten.

### 11.3.2.1.3. Doxycycline

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.
- Ook doxycycline heeft chemoprophylaxe als indicatie in de SKP. Ook in buitenlandse bronnen wordt een plaats voorzien voor doxycycline als chemoprophylaxe. Voor langere reizen is doxycycline goedkoper dan de alternatieven (atovaquon/proguanil en mefloquine) maar men moet rekening houden met de mogelijkheid van fototoxiciteit. De specialiteiten van doxycycline worden vermeld in 11.1.3.

#### Contra-indicaties

- **Tweede en derde trimester van de zwangerschap.**



## Ongewenste effecten

- Zie 11.1.3. (o.a. fototoxiciteit).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.3.2.1.
- **Zwangerschap: doxycycline is gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap (zie 11.1.3.);** gebruik in het 1ste trimester is bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief, aanvaardbaar.
- **Borstvoeding:** doxycycline kan gebruikt worden, maar gedurende maximum 3 weken.

## Posologie

- Zie Tabel 11b. in 11.3.2.1.

### 11.3.2.2. Behandeling van malaria

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.3.2.. Voor een behandeling van malaria is advies van een gespecialiseerde dienst noodzakelijk, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.
- Voor de behandeling van malaria komen de associaties artemether + lumefantrine of atovaquon + proguanil (zie 11.3.2.1.1.) of kinine (nooit in monotherapie) in aanmerking. Mefloquine wordt omwille van de veelvuldige ongewenste effecten en omwille van toenemende resistentie van *Plasmodium falciparum* enkel gebruikt bij de behandeling van malaria als andere opties niet beschikbaar zijn.
- De vaste associatie artemether + lumefantrine is een sterk onderbouwde therapie bij niet-gecompliceerde malaria door *Plasmodium falciparum* en andere Plasmodium species. Deze associatie is niet geschikt voor preventie van malaria. De associatie atovaquon + proguanil is een goed alternatief indien het bovenvermelde geneesmiddel niet beschikbaar is of gecontra-indiceerd.
- De behandeling van ernstige malaria is een urgentie en moet in hospitaalmilieu gebeuren.

#### Contra-indicaties

- Zie 11.3.2.1.
- Artemether + lumefantrine en piperaquine + arteminol (syn. dihydroartemisinine): risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.3.2.1.
- Artemisininederivaten: gastro-intestinale en neurologische stoornissen.
- **De associatie artemether + lumefantrine: verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.3.2.1.
- **Zwangerschap:** behandeling van malaria bij een zwangere vrouw vraagt dringende ziekenhuisopname en advies van een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, is noodzakelijk.
- **Borstvoeding:** advies van een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, is noodzakelijk.

#### Interacties

- De associaties artemether + lumefantrine en piperaquine + arteminol (syn. dihydroartemisinine): verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging



verhogen (zie *Inl.6.2.2*).

- Artemether en lumefantrine zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).

### 11.3.3. Nitro-imidazoolderivaten

Het gaat om metronidazol, ornidazol en tinidazol. Tinidazol is niet meer beschikbaar sinds september 2021.

Voor metronidazol voor vaginale toepassing, zie *6.1.2*.

Voor metronidazol voor dermatologisch gebruik, zie *15.7*.

Voor de vaste associatie metronidazol + bismut + tetracycline voor eradicatie van *H. pylori*, zie *3.1.3*.

#### Plaatsbepaling

- Metronidazol en ornidazol worden vooral gebruikt als antiprotozoair middel tegen *Giardia intestinalis* (*lamblia*) en tegen *Trichomonas vaginalis* (waarbij ook de partner moet behandeld worden).
- Metronidazol is bij bacteriële vaginose actief tegen *Gardnerella vaginalis* (zie *6.1.2*).
- Metronidazol en ornidazol worden ook gebruikt als antiprotozoaire middelen tegen *Entamoeba histolytica* (korte behandeling bij amoebendysenterie, langere behandeling bij amoebenabces in de lever, steeds gevolgd door een behandeling met het contactamoebicide paromomycine, zie *11.1.9*).
- Metronidazol en ornidazol zijn ook actief tegen strikt anaerobe kiemen (inclusief *Bacteroides fragilis*).
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5)**
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader metronidazol)
    - Empirische behandeling van *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline + metronidazol.
    - Etiologische behandeling van PID door chlamydia en etiologische behandeling (of bij sterk vermoeden) van PID door gonokokken: metronidazol, steeds in combinatie met andere antibiotica.
    - Acute vulvovaginitis: bacteriële vaginose: metronidazol per os is één van de opties (zie *6.1.2*).
    - Acute vulvovaginitis door *Trichomonas vaginalis* (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): metronidazol per os of tinidazol *per os* (niet meer beschikbaar sinds september 2021).
  - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: metronidazol maakt deel uit van de therapeutische schemata (zie *3.1*).
  - Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij volwassenen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie *11.1.1.1.3*): metronidazol, in combinatie met doxycycline.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Metronidazol wordt ook gebruikt voor de behandeling van de minder ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile* [zie *Folia februari 2016*].

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Metronidazol: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Ornidazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Ongewenste effecten

- Nausea, hoofdpijn, duizeligheid.
- Metaalsmaak.
- Perifere neuropathie na langdurig gebruik: zelden.
- Draaiduizeligheid, loopstoornissen, verwardheid, donkere gedachten (zelden tot zeer zelden)



## Interacties

- Disulfiramreactie bij associëren met alcohol.
- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

### 11.3.4. Atovaquon en pentamidine

Het gaat om atovaquon en pentamidine.

Voor de vaste associatie atovaquon + proguanil, zie 11.3.2.1.1.

#### Plaatsbepaling

- Atovaquon en pentamidine worden gebruikt bij de preventie (pentamidine in aerosol) en de behandeling (atovaquon oraal en pentamidine intraveneus of intramusculair) van pneumonie door *Pneumocystis jiroveci* (vroeger *Pneumocystis carinii*) in geval van resistentie tegen of contra-indicatie voor co-trimoxazol.
- Atovaquon in associatie met proguanil wordt gebruikt in de preventie en behandeling van malaria (zie 11.3.2.).
- Atovaquon wordt soms gebruikt bij encefalitis door *Toxoplasma gondii* bij HIV-patiënten (*off-label*).
- Pentamidine wordt gebruikt bij sommige vormen van slaapziekte (SKP) en leishmaniase (*off-label*).

#### Contra-indicaties

- Pentamidine: risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

#### Ongewenste effecten

- Atovaquon: nausea en rash.
- **Pentamidine: verlenging van het QT-interval met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.), pancreatitis, hyperglykemie en hypoglykemie, niertoxiciteit, hypocalciëmie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Atovaquon en pentamidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Pentamidine:
  - Verhoogd risico van hypocalciëmie bij associëren met foscarnet.
  - Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
  - Pentamidine is een substraat van CYP2C19 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

### 11.3.5. Pyrimethamine

#### Plaatsbepaling

- Pyrimethamine wordt, geassocieerd aan een sulfamide, gebruikt voor de behandeling van symptomatische toxoplasmose (SKP), ook tijdens de zwangerschap. Toediening van folinezuur 15 mg per dag tijdens de behandeling wordt aanbevolen om het risico van beenmergdepressie te verminderen; foliumzuur vermindert dit risico niet.
- Pyrimethamine heeft geen plaats meer bij de preventie van malaria.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De SKP stelt dat pyrimethamine gecontra-indiceerd is in het eerste trimester wegens aanwijzingen van een teratogeen effect bij dieren. Er zijn onvoldoende klinische gegevens om een uitspraak te doen over



de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Wanneer pyrimethamine noodzakelijk/aangewezen is gedurende het eerste trimester, wordt veiligheidshalve aangeraden ook foliumzuur 4-5 mg/dag toe te dienen.

## Ongewenste effecten

- Beenmergdepressie.

## 11.4. Antivirale middelen

### 11.4.1. Middelen tegen herpesvirussen

Het gaat om aciclovir en diens prodrug valaciclovir, en om brivudine, foscarnet.

Voor aciclovir voor dermatologisch en oftalmologisch gebruikt 15.1.4. en 16.1.3.

Voor de topische middelen penciclovir en docosanol, zie 15.1.4.

### Plaatsbepaling

- Aciclovir en diens prodrug valaciclovir zijn actief tegen herpes-simplexvirussen types I en II, en tegen het varicella-zostervirus. Ze hebben bij de behandeling van aandoeningen door deze virussen, dezelfde doeltreffendheid; de biologische beschikbaarheid van valaciclovir is beter.
- **Varicella**
  - Aciclovir en valaciclovir worden enkel gebruikt bij hoog risico van complicaties (encefalitis, pneumonie), in het bijzonder bij immuungedeprimeerde personen.
- **Herpes zoster (zona)**
  - Aciclovir en valaciclovir hebben geen effect op de pijn tijdens de eruptiefase, ook niet bij toediening binnen de 72 uur na het verschijnen van de eerste huidletsels. Toediening binnen de 72 uur heeft wel een beperkt effect op de pijn in de eerste weken na het verdwijnen van de huidletsels, en misschien op de duur van de postherpetische neuralgie. Deze behandeling wordt vooral aangeraden bij ouderen, maar ook bij immuungedeprimeerde patiënten waar dikwijls aciclovir intraveneus wordt toegediend. Bij *zona ophthalmica* is systemische behandeling essentieel.
  - Brivudine heeft de indicatie vroegtijdige behandeling van zona bij immunocompetente patiënten (SKP) op basis van beperkte evidentie; zijn plaats in de preventie van postherpetische pijn is onduidelijk.
  - Vaccinatie tegen zona kan overwogen worden bij patiënten met immuundepressie en patiënten voorafgaand aan een immuunsuppressieve behandeling. Bescherming tegen postherpetische neuralgie (PHN, frequenter en meer invaliderend met toenemende leeftijd) is het belangrijkste doel van vaccinatie tegen zona. Echter, de ervaring in deze populaties is nog beperkt, en robuuste gegevens over concrete winst in het voorkomen van ernstige vormen van zona ontbreken nog [zie 12.1.1.10].
- **Herpes simplex**
  - Antivirale middelen (aciclovir, valaciclovir) zijn over het algemeen werkzaam bij een primo-infectie dan bij recidieven. Ze eradiceren het virus niet, zodat later reactivatie kan optreden.
  - **Labiale herpes:**
    - Systemische behandeling met aciclovir of valaciclovir op het ogenblik van een opstoot, zelfs wanneer zeer vroeg gestart, heeft slechts een beperkt effect. Er is nagenoeg geen verschil in effect tussen lokale (zie 15.1.4.) of orale behandeling.
    - Chronische preventieve behandeling heeft een zeer beperkte plaats, met enkel voor de orale behandeling een beperkt effect, en geen bewijs van effect voor de lokale behandeling. Vooral bij immuungedeprimeerden is er een indicatie.
  - **Genitale herpes**
    - De indicaties voor een systemische behandeling met aciclovir of valaciclovir bij herpes genitalis



- zijn een primo-infectie en hinderlijke recidieven.
- Behandeling op het ogenblik van een opstoot, zelfs wanneer zeer vroeg gestart, vermindert de duur en de ernst van de klachten en beperkt de virusuitscheiding, maar het effect is beperkt.
  - Bij ernstige, recidiverende genitale herpes kan geopteerd worden voor een chronische preventieve behandeling per os.
  - Er is geen plaats voor lokale behandeling vanwege gebrek aan bewijs van werkzaamheid.
  - **Cytomegalovirus(CMV)-infecties:** foscarnet heeft naast ernstige herpes simplex infecties ook CMV infecties als indicatie in de SKP; het wordt, gezien zijn toxiciteit, voorbehouden voor de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting).
  - **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.)**
    - Varicella: antivirale behandeling is zelden aangewezen.
    - Herpes zoster (zona): valaciclovir oraal of aciclovir oraal: zeker bij immuungedeprimeerde patiënten en bij zona ophtalmica.
      - Herpes labialis:
        - Behandeling: de plaats van antivirale middelen is beperkt. Lokale behandeling (keuze voor aciclovir, zie 15.1.4.) heeft de voorkeur boven orale behandeling (keuze voor valaciclovir).
        - Preventie van recidieven: enkel te overwegen bij immuungedeprimeerde patiënten of patiënten met heel frequente en heftige recidieven. Keuze voor valaciclovir oraal.
      - Herpes genitalis: keuze voor valaciclovir oraal of aciclovir oraal.
        - Behandeling: steeds te starten bij primo-infectie, en te overwegen, in functie van de ernst van de klachten, bij recidieven.
        - Preventie van recidieven: bij zeer frequente recidieven (minstens 6 per jaar) kan geopteerd worden voor een langdurige profylactische behandeling (enkel aciclovir wordt hiervoor terugbetaald, en dit vanaf 6 recidieven per jaar).
        - Bij zwangere vrouwen en immuungedeprimeerde patiënten is gespecialiseerd overleg noodzakelijk.

## Ongewenste effecten

- Aciclovir, valaciclovir en brivudine
  - Gastro-intestinale stoornissen.
  - Centrale effecten (hoofdpijn, verwardheid, convulsies...).
  - Verslechtering van de nierfunctie (noodzaak voor goede hydratatie).
  - Bij intraveneuze toediening: reacties ter hoogte van de injectieplaats die bij extravasatie ernstig kunnen zijn.
- Foscarnet: ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen; foscarnet: ook acute hypocalciëmie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - Herpesinfecties, waaronder infecties met het cytomegalovirus (CMV), tijdens de zwangerschap kunnen (ernstige) nadelige gevolgen hebben voor het kind. De risico-batenverhouding van de behandeling moet afgewogen worden tegen het risico van de infectie.
  - Aciclovir: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Foscarnet: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Brivudine: gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding**
  - Brivudine: gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.





- Foscarnet: borstvoeding tijdens behandeling wordt afgeraden; indien borstvoeding, bij het borstgevoede kind alert zijn voor de potentieel ernstige ongewenste effecten van het product.

## Interacties

- Brivudine: versterkte toxiciteit van pyrimidine-analogen zoals fluorouracil, **gaande tot fatale reacties**.
- Foscarnet: verhoogd risico van hypocalciëmie bij associëren met pentamidine.
- Aciclovir is een inhibitor van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## 11.4.2. Middelen tegen respiratoire virussen (influenza en RSV)

Oseltamivir is een inhibitor van het neuraminidase, een glycoproteïne op het oppervlak van influenza A- en B-virussen, waardoor het vrijkomen van virusdeeltjes uit geïnfecteerde cellen wordt geremd.

Baloxavir is een inhibitor van bepaalde endonucleasen aanwezig in influenza A- en B-virussen, waardoor de virusreproductie wordt geremd. Baloxavir is niet meer beschikbaar sinds november 2023.

Palivizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen respiratoir syncytieel virus (RSV).

Remdesivir dat gebruikt wordt bij COVID-19, wordt besproken in 11.4.7.

## Plaatsbepaling

- **Oseltamivir en baloxavir**
  - Baloxavir en oseltamivir hebben een heel beperkte plaats in de aanpak van influenza en vervangen in geen geval de jaarlijkse influenzavaccinatie bij risicopatiënten (zie 12.1.1.5.) (zie BAPCOC 2022: 11.5.2.10.). Voor beide middelen is opvolging van het resistentierisico belangrijk.
  - Behandeling van influenza. Oseltamivir en baloxavir verkorten de duur van de influenzasymptomen met hooguit 1 dag, en dit bij patiënten die binnen de 48 uur na optreden van de symptomen behandeld worden. Dit voordeel moet afgewogen worden tegen de mogelijke ongewenste effecten. Er is voor oseltamivir (zie *Folia augustus 2019*) of baloxavir (zie *Recente informatie oktober 2021*) geen bewijs van gunstig effect op ernstige influenzacomplicaties zoals pneumonie, hospitalisatie of overlijden.
  - Preventie van influenza na blootstelling (“post-expositie profylaxe”). De richtlijn “Preventie van influenza in de huisartspraktijk” (2018, *EBMPracticeNet*) ziet geen plaats voor post-expositie profylaxe met oseltamivir [zie ook *Folia augustus 2019*]. Er zijn onvoldoende gegevens om de plaats van baloxavir te bepalen (onder andere gebrek aan gegevens bij hoogrisicopersonen) [zie *Recente informatie oktober 2021*].
  - Preventie van influenza bij verwachte blootstelling (“pre-expositie profylaxe”, enkel een indicatie in de SKP voor oseltamivir). De Belgische richtlijn “Preventie van influenza in de huisartspraktijk” (2018, *EBMPracticeNet*) ziet geen plaats voor pre-expositie profylaxe met oseltamivir [zie ook *Folia augustus 2019*]. Om profylactisch actief te zijn, moet oseltamivir gedurende heel de epidemische periode genomen worden, met risico van ongewenste effecten. Daarenboven heeft dit zijn kostprijs en zal dit langdurige gebruik resistentieontwikkeling mogelijk maken.
- **Palivizumab** wordt gebruikt ter preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus, en dit bij prematuren en bij kinderen jonger dan 2 jaar met hoog risico (chronische zuurstofnood, ernstige congenitale hartaandoeningen), en dit gedurende de verwachte periode van RSV-risico (eerste dosis best vóór het begin van het RSV-seizoen (SKP), dan maandelijks; maximum 5 doses).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Oseltamivir:
  - behandeling van influenza A- en B-infectie (elke leeftijd);
  - preventie van influenza-infectie na blootstelling (“post-expositie profylaxe”, vanaf de leeftijd van 1 jaar);
  - preventie van infectie bij verwachte blootstelling (“pre-expositie profylaxe”, vanaf de leeftijd van 1 jaar).



- Baloxavir:
  - behandeling van influenza A- en B-infectie (enkel niet-gecompliceerde influenza en vanaf de leeftijd van 1 jaar);
  - preventie van influenza-infectie na blootstelling (“post-expositie profylaxe”, vanaf de leeftijd van 1 jaar).
- Palivizumab: preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus bij hoogrisicokinderen jonger dan 2 jaar.

## Ongewenste effecten

- Nausea, diarree, bronchitis en hoofdpijn: frequent.
- Baloxavir: overgevoelighedsreacties (urticaria, angio-oedeem, anafylaxis) zijn gerapporteerd.
- Oseltamivir: braken, abdominale pijn, slaperigheid, duizeligheid; zelden rash en allergische reacties; vooral bij jongeren zijn neuropsychiatrische effecten (bv. convulsies, verwardheid, agitatie, hallucinatie) gerapporteerd.
- Palivizumab: koorts, reacties ter hoogte van de injectieplaats, nervositeit, rash; zelden: allergische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Oseltamivir: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Baloxavir en palivizumab: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Baloxavir: mogelijkheid van verminderde resorptie bij gelijktijdige inname met bv. antacida en zink-, ijzer-, calcium- of magnesiumbevattende preparaten.
- Oseltamivir is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).

### 11.4.3. Middelen tegen retrovirussen (HIV)

Het gaat om reverse-transcriptaseremmers (nucleoside-analogen, nucleotide-analogen en non-nucleoside-analogen), protease-inhibitoren, entry-inhibitoren, integrase-inhibitoren en hechtingsremmers.

## Plaatsbepaling

- **Behandeling van HIV-infectie**
  - Gezien bij monotherapie resistentie van het HIV-virus snel optreedt, worden deze middelen altijd in associatie gestart. Strikte therapietrouw is noodzakelijk om resistentie-ontwikkeling te beperken.
  - Meestal worden twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers gecombineerd met een integrase-inhibitor, of soms een protease-inhibitor of een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer als alternatief voor de integrase-inhibitor (cART: *combination AntiRetroviral Therapy*). Bij resistentie dient de optimale combinatie van meerdere actieve middelen gezocht te worden. Adequate behandeling resulteert in onderdrukking van de virusreproductie, herstel van de immuniteit, sterke vermindering van opportunistische infecties, een sterk verbeterde levensverwachting en sterke vermindering van de transmissie. Er is echter geen eradicatie van het virus.
  - Combinaties van antivirale middelen die één inname per dag mogelijk maken, verbeteren de therapietrouw. Er zijn antivirale middelen beschikbaar die als onderhoudsbehandeling om de 2 maanden intramusculair kunnen toegediend worden [zie Folia oktober 2021].
- **Preventie van HIV-infectie**
  - Bij personen met een hoog risico van HIV-infectie is preventieve inname van HIV-remmers (met name Truvada®), de zogenaamde “pre-expositie profylaxe (PrEP)” te overwegen, bovenop de andere



voorzorgsmaatregelen (condoomgebruik, regelmatig testen op HIV). Of iemand in aanmerking komt voor terugbetaling van PrEP is afhankelijk van een aantal voorwaarden (klik op het symbool b! voor de terugbetalingsmodaliteiten).

- **Accidentele blootstelling aan bloed of lichaamsvocht besmet met het HIV-virus**
  - Profylactische behandeling wordt aanbevolen in geval van accidentele blootstelling aan het HIV-virus (bv. prikaccident, seksueel contact) en wordt aangepast in functie van het besmettingsrisico. Profylactische behandeling moet gestart worden binnen de 72 uur na blootstelling in overleg met een gespecialiseerd centrum.
- Een aantal middelen tegen retrovirussen wordt ook gebruikt bij chronische infecties die niet door retrovirussen worden veroorzaakt, zoals chronische hepatitis B (zie 11.4.4).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Behandeling van zwangere vrouwen besmet met HIV vermindert sterk het risico van besmetting bij de foetus.
  - HIV-positieve zwangere vrouwen moeten behandeld worden door HIV-specialisten in gespecialiseerde centra.
  - Dolutegravir: aanwijzingen van verhoogd risico van neuraalbuisdefecten; gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden.
- Borstvoeding: bij vrouwen besmet met het HIV-virus, wordt zeker in Westerse landen borstvoeding in principe afgeraden in verband met het risico van transmissie van het HIV-virus, ook als de vrouw wordt behandeld. Bij niet-detecteerbare virale load wordt het risico van transmissie klein geacht.

## Interacties

- **Belangrijke interacties zijn beschreven, zowel tussen de antiretrovirale middelen onderling als met andere middelen, o.a. de vitamine K-antagonisten (toename of daling van het effect). Raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk, zie bv. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) en Tabel 1c. en Tabel 1d. in Inl.6.3.**

### 11.4.3.1. Reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om de nucleotide reverse-transcriptaseremmers, de nucleoside reverse-transcriptaseremmers en de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

#### 11.4.3.1.1. Nucleotide reverse-transcriptaseremmers

Tenofovir is de enige nucleotide reverse-transcriptaseremmer. Het wordt onder de vorm van de prodrug tenofovirdisoproxil gebruikt bij HIV (steeds in combinatie) en bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). De prodrug tenofoviralafenamide wordt gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.) en in sommige vaste HIV-combinatiepreparaten (zie 11.4.3.6.); ze worden besproken in 11.4.4. De vaste HIV-combinatiepreparaten met tenofovirdisoproxil worden vermeld in 11.4.3.1.4. en 11.4.3.6.

#### 11.4.3.1.2. Nucleoside reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om abacavir (ABC), didanosine (DDI), emtricitabine (FTC), entecavir, lamivudine (3TC), stavudine (D4T) en zidovudine (AZT). Er zijn geen specialiteiten meer op basis van didanosine en van stavudine.

## Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Deze middelen worden altijd in associatie gebruikt.
- Lamivudine wordt, behalve bij HIV-infecties, ook (onder een andere specialiteitsnaam) gebruikt bij patiënten met actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.).
- Entecavir wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.)



## Contra-indicaties

- Abacavir: HLA B5701-dragers.
- Zidovudine: neutropenie, anemie; pasgeborenen met ernstige hyperbilirubinemie of gestegen transaminasen (SKP).

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.3.*

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn.
- Metabole stoornissen (hyperlipidemie, hyperuricemie).
- Hepatotoxiciteit, pancreatitis.
- Hematologische stoornissen (anemie, leukopenie, trombocytopenie).
- Rash.
- Abacavir: ook ernstige overgevoeligheidsreacties zoals DRESS-syndroom (vooral bij dragers van het HLA-B\*5701-allel, *zie Folia februari 2009*). In de SKP wordt aangeraden om alle patiënten te screenen op aanwezigheid van het HLA-B\*5701-allel alvorens een behandeling te starten (situatie op 01/10/22).
- Zidovudine: ook melkzuuracidose, lipodystrofie.

## Interacties

- *Zie [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)*
- Emtricitabine is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

### 11.4.3.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om doravirine, efavirenz, etravirine, nevirapine en rilpivirine.

Rilpivirine is ook beschikbaar in een preparaat voor intramusculaire toediening om de twee maanden, na een proefperiode van dagelijkse orale toediening gedurende 1 maand (testen van de tolerantie). In dit toedieningsschema om de 2 maanden wordt rilpivirine samen met cabotegravir (*zie 11.4.3.4.*) toegediend.

## Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.3.*
- Deze middelen worden steeds in associatie gebruikt.

## Contra-indicaties

- Efavirenz, nevirapine en de combinaties die deze middelen bevatten: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Rilpivirine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

## Ongewenste effecten

- Centrale effecten: bv. hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, slapeloosheid, nachtmerries en psychotische reacties (vooral met efavirenz).
- Rash die soms ernstig is (syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell).
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hematologische stoornissen.
- Hepatitis, pancreatitis.
- Stoornissen in het lipiden- en koolhydratenmetabolisme.
- Rilpivirine: QT-verlenging met risico van torsades de pointes is niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).



## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.3.*

### Interacties

- **Met de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers zijn belangrijke interacties beschreven: raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk**, zie bv. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) en *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*
- Toename of daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Rilpivirine: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Rilpivirine: daling van de plasmaconcentratie bij gelijktijdig gebruik met protonpompinhibitoren (door stijging van de maagpH).
- Doravirine en rilpivirine zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Efavirenz is een substraat van CYP2B6, en een inductor van CYP2B6, CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Etravirine is een substraat en inhibitor van CYP2C19, en een inductor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Nevirapine is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4, en inductor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Efavirenz, etravirine en nevirapine: Een belangrijke interactie ten gevolge van hun inductie van CYP3A4 is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

### 11.4.3.1.4. Combinatiepreparaten van verschillende reverse-transcriptaseremmers

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.3.*
- Deze vaste associaties van antiretrovirale middelen worden voorgesteld in de hoop de therapietrouw te verbeteren.

#### Contra-indicaties

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Combinaties die efavirenz of nevirapine bevatten: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Deze van de verschillende bestanddelen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.3.*

### Interacties

- Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- Deze van de verschillende bestanddelen.

### 11.4.3.2. Protease-inhibitoren

Het gaat om atazanavir, darunavir, fosamprenavir (prodrug van amprenavir), lopinavir, ritonavir, saquinavir en tipranavir. Saquinavir is niet meer beschikbaar sinds januari 2022, fosamprenavir sinds november 2022 en tipranavir sinds juni 2023.



## Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.3.*
- Deze middelen worden meestal gebruikt in associatie met twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers.
- Ritonavir wordt niet gebruikt in monotherapie; omdat het een sterke inhibitie geeft van CYP3A4 wordt het in lage doses geassocieerd aan andere protease-inhibitoren om hun plasmaconcentratie te verhogen; lopinavir is enkel beschikbaar in vaste associatie met ritonavir.
- Cobicistat heeft geen antiviraal effect; het verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir.

## Contra-indicaties

- Atazanavir, lopinavir en saquinavir: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Atazanavir, darunavir, saquinavir en tipranavir en de combinatiepreparaten die deze middelen bevatten: (ernstige) leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Vooral voor atazanavir, lopinavir en saquinavir is **QT-verlenging met risico van torsades de pointes** niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).
- Gastro-intestinale stoornissen: frequent.
- Metabole ongewenste effecten zoals hyperglykemie, dyslipidemie en lipodystrofie bij patiënten behandeld met meerdere antiretrovirale middelen; vooral de protease-inhibitoren lijken de oorzaak te zijn.
- Atazanavir: verhoging van bilirubine en amylasen, nierstenen.
- Darunavir: diarree, braken, rash.
- Fosamprenavir: rash, orale of periorale paresthesieën.
- Lopinavir: braken, diarree.
- Ritonavir: periorale en perifere paresthesieën, diarree en smaakstoornissen.
- Saquinavir: hoofdpijn, diarree.
- Tipranavir: diarree, hepatotoxiciteit.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.3.*

## Interacties

- **Met de protease-inhibitoren zijn belangrijke interacties beschreven: raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk**, zie bv. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) en *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*
- Toename of daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Vooral atazanavir, lopinavir, saquinavir: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Cobicistat is een inhibitor van CYP3A4 die de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir verhoogt. Cobicistat is daarenboven een inhibitor van CYP2D6, substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Atazanavir en in mindere mate ook saquinavir en tipranavir: sterke daling van hun plasmaconcentraties bij associëren met middelen die de maag-pH verhogen; een interval van enkele uren is aangewezen bij gebruik van antacida; gebruik samen met een PPI wordt afgeraden.
- De protease-inhibitoren zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4; atazanavir is daarenboven een substraat van P-gp; ritonavir is daarenboven een inhibitor van CYP2D6, inductor van CYP2B6 en CYP2C9, en substraat en inhibitor van P-gp; saquinavir is daarenboven een substraat en inhibitor van P-gp; tipranavir is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Sommige protease-inhibitoren (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) zijn OATP-inhibitoren, en



kunnen op die manier de plasmaconcentraties van statines verhogen.

- Ritonavir kan door inductie van de glucuronidering de betrouwbaarheid van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en van het noodanticonceptivum levonorgestrel per os verminderen [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

### 11.4.3.3. Entry-inhibitoren

Het gaat om maraviroc dat de penetratie in de cel van het virus remt door antagonisme van de CCR5-membraanreceptor.

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Maraviroc wordt gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Het virale tropisme moet vooraf nagekeken worden en CCR5-tropisme HIV-1 moet aantoonbaar zijn.

#### Contra-indicaties

- HIV-1 met CXCR4- of duaal/gemengd viraal tropisme.
- Allergie voor pinda of soja.

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn, paresthesiën.
- Hepatotoxiciteit.
- Rash.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.4.3.

#### Interacties

- Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- Maraviroc is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie bv. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) en Tabel 1c. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

### 11.4.3.4. Integrase-inhibitoren

Bictegravir, cabotegravir, dolutegravir, elvitegravir en raltegravir zijn inhibitoren van het integrase, een virusenzym dat noodzakelijk is voor de integratie van het virale DNA in het menselijk DNA. Bictegravir en elvitegravir zijn enkel beschikbaar in vaste associatie (zie 11.4.3.6.).

Cabotegravir wordt om de twee maanden intramusculair toegediend, na een proefperiode van dagelijkse orale toediening gedurende 1 maand (testen van de tolerantie). In dit toedieningsschema wordt cabotegravir samen met rilpivirine (zie 11.4.3.1.3.) toegediend.

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- De integrase-inhibitoren worden gebruikt in associatie met andere antiretrovirale middelen.

#### Ongewenste effecten

- Duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn.
- Gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
- Rash.
- Vermoeden van psychische stoornissen (slapeloosheid, nachtmerries, depressie).



- Cabotegravir: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats en koorts.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.4.3.
- Dolutegravir: aanwijzingen van **verhoogd risico van neuraalbuïdefecten**; gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden.

## Interacties

- Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- Antacida die magnesium en aluminium bevatten en - voor sommige antivirale middelen uit deze groep - ook calcium- en ijzerpreparaten, kunnen de resorptie aanzienlijk verminderen. Indien combineren onvermijdelijk is, wordt het antivirale middel minimaal 2 uur voor of 6 uur na de toediening van het antacidum, calcium of ijzer toegediend. Zie de SKP voor details.
- Daling van de plasmaconcentraties van raltegravir bij associëren met rifampicine, hoewel raltegravir niet gemetaboliseerd wordt door het CYP-450-enzymstelsel.
- Stijging van de plasmaconcentraties van raltegravir bij associëren met geneesmiddelen die de maag-pH verhogen.
- Stijging van de plasmaconcentratie van metformine bij associëren met dolutegravir.
- Dolutegravir is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Raltegravir is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).

### 11.4.3.5. Hechtingsremmers

Het gaat om fostemsavir, een prodrug van temsavir.

## Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Fostemsavir, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, kan een optie zijn bij patiënten met HIV-1-infectie resistent tegen de andere middelen.

## Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

## Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, rash: frequent.
- **QT-verlenging met risico van torsades de pointes** is niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.4.3.

## Interacties

- Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
- Fostemsavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

### 11.4.3.6. Combinatiepreparaten van verschillende klassen van antiretrovirale middelen

Elvitegravir en bictegravir zijn integrase-inhibitoren. Cobicistat heeft geen antiviraal effect; het verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir.





## Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.3.*
- Deze vaste associaties van antiretrovirale middelen worden voorgesteld in de hoop de therapietrouw te verbeteren.

## Contra-indicaties

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Deze van de verschillende bestanddelen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.3.*

## Interacties

- *Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)*
- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Toename of daling van het effect van de vitamine K-antagonisten.
- Cobicistat is een inhibitor van CYP2D6, substraat en inhibitor van CYP3A4, en een inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Elvitegravir is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Bictegravir is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## 11.4.4. Middelen bij chronische hepatitis B

### Plaatsbepaling

- De interferonen  $\alpha$ -2a en  $\alpha$ -2b en peginterferon  $\alpha$ -2a (*zie 12.3.2.3.1.*) worden o.a. gebruikt bij de behandeling van actieve chronische hepatitis B (SKP). Alleen peginterferon  $\alpha$ -2a is nog beschikbaar op de Belgische markt.
- Entecavir, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt uitsluitend gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (SKP).
- Lamivudine, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt gebruikt bij patiënten met actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). In hogere doses wordt het ook bij HIV-infecties gebruikt (*zie 11.4.3.1.2.*).
- Tenofovir is een nucleotide reverse-transcriptaseremmer. Het wordt onder de vorm van de prodrug tenofovirdisoproxil gebruikt bij HIV (steeds in combinatie) en bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). Een andere prodrug, tenofoviralfenamide, wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (soms in combinatie met interferon) (SKP).

### Ongewenste effecten

- Moeheid, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash, verhoogde transaminasen, exacerbatie van de hepatitis (zelden).
- Adefovirdipivoxil: ook pancreatitis, nierfunctiestoornissen, proximale niertubulopathie (met osteomalacie en myopathie).
- Entecavir: ook slapeloosheid, melkzuuracidose (zelden).
- Lamivudine: ook metabole stoornissen (dyslipidemie, hyperuricemie), pancreatitis, hematologische stoornissen, melkzuuracidose (zelden).
- Tenofovir: ook: nefrotoxiciteit (o.a. nefrotisch syndroom, syndroom van Fanconi), inappropriete ADH



secretion, melkzuuracidose en pancreatitis: zelden. Daling van de botdensiteit. Tenofovirafenamide zou minder aanleiding geven tot nefrotoxiciteit en daling van de botdensiteit dan tenofovirdisoproxil.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Lamivudine en tenofovir: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Adefovir en entecavir: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie ook [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)
- Tenofovir is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.). Bij combinatie van tenofovirafenamide met ritonavir of cobicistat, dient de dosis tenofovir alafenamide gereduceerd te worden.

## 11.4.5. Middelen bij chronische hepatitis C

### Plaatsbepaling

- Zie *Folia september 2014, Folia november 2017 en Folia september 2018 en Folia februari 2019 en Folia april 2023*.
- De behandeling hangt sterk af van het genotype van het hepatitis C-virus.
- De subcutane peginterferonen  $\alpha$ -2a en  $\alpha$ -2b (zie 12.3.2.3.1.) kunnen deel uitmaken van de antivirale behandeling (SKP). Alleen peginterferon  $\alpha$ -2a is nog beschikbaar op de Belgische markt.
- Direct werkende orale antivirale middelen zoals elbasvir, glecaprevir, grazoprevir, ledipasvir, pibrentasvir, sofosbuvir, telaprevir, velpatasvir en voxilaprevir zijn inhibitoren van specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus.
  - Ze worden in onderlinge associatie gebruikt of, bij therapiefalen, in associatie met andere antivirale middelen zoals peginterferon en ribavirine (SKP)
  - Studies met de direct werkende orale antivirale middelen tonen na een behandelingsduur van 8 tot 12 weken een zeer hoge eradicatiegraad (> 90%), en dit met toediening langs orale weg en een laag risico van ongewenste effecten (vooral moeheid, slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen) en van interacties. De onzekerheden in verband met hun effect op de complicaties van hepatitis C en met hun veiligheid op lange termijn, alsook hun zeer hoge kostprijs blijven belangrijke hinderpalen [zie *Folia april 2023*].

### Contra-indicaties

- Ribavirine: **zwangerschap**: ernstig hartlijden; hemoglobinoopathieën.
- Elbasvir + grazoprevir: leverinsufficiëntie (SKP). Op de website "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)" wordt deze associatie als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Glecaprevir + pibrentasvir: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Moeheid, hoofdpijn, slapeloosheid, gastro-intestinale stoornissen.
- Ritmestoornissen (zeldzaam)
- Mogelijkheid van reactivatie van chronische hepatitis B bij patiënten met chronische hepatitis B + hepatitis C-co-infectie [zie *Folia maart 2017*].
- Elvasvir + grazoprevir: ook laattijdige verhoging van de leverenzymen.
- Ribavirine: ook anemie; teratogeniteit en mutageniteit.
- Sofosbuvir en ledipasvir + sofosbuvir: ook verhoogde lipasespiegels, arteriële hypertensie, myalgie, neutropenie, stemmingsstoornissen, huidreacties.



- Velpatasvir + sofosbuvir: ook huidreacties en stemmingsstoornissen.
- Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprevir: ook myalgie, verhoging van totaal bilirubine.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Ribavirine is omwille van teratogeniteit bij het dier gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.**
- Sofosbuvir, elbasvir, grazoprevir, glecaprevir, pibrentasvir, ledipasvir, velpatasvir en voxilaprevir: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie ook [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org). Omwille van de talrijke mogelijke interacties is het wenselijk om tijdens de periode van antivirale behandeling de comedatie tot een minimum te beperken.
- Onvoorspelbare invloed op het effect van vitamine-K antagonist.
- Risico van hypoglykemie tijdens behandeling met antidiabetica, zeker in de eerste 3 maanden van de antivirale behandeling.
- Ledipasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + velpatasvir en sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir: verhoogd risico van ernstige bradycardie en AV-blok bij associëren met amiodaron.
- Elbasvir en grazoprevir zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Glecaprevir en pibrentasvir zijn substraten en inhibitoren van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Ledipasvir en sofosbuvir zijn substraten van P-gp; ledipasvir is ook een inhibitor van P-gp (Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Velpatasvir is een substraat van CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Voxilaprevir is een substraat van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.). Voxilaprevir verhoogt de blootstelling aan tenofoviridisoproxilfumaraat (HIV-remmer) wanneer deze geassocieerd is aan een farmacokinetische booster (cobicistat).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij diabetici de glykemie opvolgen, zeker in de eerste 3 maanden van de antivirale behandeling (mogelijkheid van veranderde glucosetolerantie en van hypoglykemie).

### 11.4.6. Middelen tegen cytomegalovirus (CMV)

Het gaat om ganciclovir, letermovir, maribavir en valganciclovir.

#### Plaatsbepaling

- Ganciclovir en valganciclovir hebben in de SKP enkel de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting) bij immuungedeprimeerde patiënten als indicatie, dit gezien hun toxiciteit. In verband met het off-label gebruik van ganciclovir of valganciclovir ter preventie of behandeling van foetale cytomegalovirusinfectie, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”.
- Letermovir heeft als indicatie in de SKP de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie bij ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie. Maribavir: ook bij ontvangers van een solide-organtransplantatie.

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last.
- Koorts.
- Huiduitslag.



- Letermovir: cardiale ongewenste effecten (tachycardie, voorkamerfibrillatie).
- Ganciclovir en valganciclovir: ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen.
- Ganciclovir en valganciclovir: vermoeden van inhibitie van de spermatogenese.
- Maribavir: ook aantasting van smaak.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het gebruik van ganciclovir of valganciclovir voor preventie of behandeling van foetale cytomegalovirusinfectie wordt niet als indicatie vermeld in de SKP. Er bestaat nauwelijks onderbouwing over de werkzaamheid van deze middelen in die indicatie of over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap. Teratogeniteit en embryotoxiciteit is vastgesteld tijdens dierenproeven.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van letermovir en maribavir tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: ganciclovir en valganciclovir: borstvoeding tijdens behandeling wordt afgeraden; indien borstvoeding, bij het borstgevoede kind alert zijn voor de potentieel ernstige ongewenste effecten van het product.

## Interacties

- De potentiële interacties van letermovir zijn talrijk en de mechanismen complex.
- Letermovir is onder andere substraat en inductor van P-gp, CYP2C9 en 2C19, met o.a. vermindering van het effect van de vitamine K-antagonisten, en een inhibitor van verscheidene CYP's, waaronder CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Maribavir is een substraat van CYP3A4 en inhibitor van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Maribavir kan het antivirale effect van ganciclovir en valganciclovir tegenwerken. De SKP contra-indiceert gelijktijdig gebruik van maribavir met deze middelen

### 11.4.7. Middelen bij COVID-19

Nirmatrelvir is een SARS-CoV-2-protease-inhibitor en inhibeert de virusreproductie. Ritonavir (eveneens een protease-inhibitor, maar niet actief tegen SARS-CoV-2) wordt toegevoegd in lage dosis om de afbraak van nirmatrelvir te vertragen.

Remdesivir is een RNA-polymerase-inhibitor en inhibeert de virusreproductie.

Tixagevimab + cilgavimab zijn monoklonale antilichamen (mabs) gericht tegen het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Deze associatie is niet meer beschikbaar sinds november 2023.

## Plaatsbepaling

- Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in zowel de **ambulante setting als ziekenhuissetting**: *interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie november 2023)*.
- **Nirmatrelvir + ritonavir**
  - Bij ambulante patiënten met COVID-19 en risico van ernstig verloop toonde een gerandomiseerde studie een daling van hospitalisaties en overlijden ten opzichte van placebo [zie Recente informatie mei 2022 in *Folia juni 2022*]. Een KCE-meta-analyse toont op basis van meer recente gegevens (met studies na oktober 2022) een minder groot beschermend effect aan tegen COVID-19-gerelateerde sterfte en hospitalisatie. Dit wordt verklaard door de brede vaccinatiedekking, aanwezigheid van minder virulente stammen en immuniteit na eerdere infecties (zie *Folia november 2023*). De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 beveelt het gebruik van nirmatrelvir + ritonavir sterk aan (*strong recommendation for*) bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten en geeft een *conditional* aanbeveling (*conditional recommendation for*) bij patiënten met een matig risico,



binnen de 5 dagen na de eerste symptomen, en na evaluatie van het interactierisico [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie november 2023)*].

- Nirmatrelvir + ritonavir is niet onderzocht bij gehospitaliseerde patiënten.
- **Remdesivir**
  - Bij ambulante patiënten met COVID-19 en risico van ernstig verloop toonde een gerandomiseerde studie een daling van hospitalisaties ten opzichte van placebo. De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 geeft een conditional aanbeveling (*conditional recommendation for*) voor gebruik van remdesivir in hospitaalsetting bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten, binnen de 5 dagen na de eerste symptomen wanneer nirmatrelvir + ritonavir gecontra-indiceerd is [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie maart 2024)*]. De i.v. toedieningsweg vereist toediening in het ziekenhuis.
  - Bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COVID-19 is er een gebrek aan evidentie dat remdesivir klinische belangrijke uitkomsten zoals mortaliteit of nood voor kunstmatige beademing, gunstig beïnvloedt [zie *Folia januari 2021* en *Recente informatie februari 2021* in *Folia maart 2021*]. De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ziekenhuis-setting voorziet geen plaats voor remdesivir bij patiënten met ernstige COVID-19, en voorziet een zeer beperkte plaats bij patiënten met milde of matig ernstige COVID-19 met risico van zeer ernstig verloop [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie maart 2024)*].
- **Tixagevimab + cilgavimab (pre-expositie profylaxe)**
  - De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ambulante setting beveelt tixagevimab + cilgavimab niet meer aan wegens verlies van werkzaamheid tegen de huidig circulerende virusvarianten [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie maart 2024)*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Nirmatrelvir + ritonavir: behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben van ernstig verloop.
- Remdesivir:
  - Behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben van ernstig verloop.
  - Behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met pneumonie die bij het begin van de behandeling niet-invasieve zuurstoftherapie nodig hebben.
- Tixagevimab + cilgavimab:
  - Pre-expositie profylaxe van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg.
  - Behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg), die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben van ernstig verloop.

## Ongewenste effecten

- Nirmatrelvir + ritonavir: dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn.
- Remdesivir: meest frequent: verhoging van de leverenzymen, hoofdpijn, nausea, huiduitslag. Ernstige bradycardie is gerapporteerd.
- Tixagevimab + cilgavimab: frequent: overgevoelighedsreacties (bv. rash) en reacties ter hoogte van de injectieplaats. Anafylactische reacties zijn beschreven.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van remdesivir, nirmatrelvir



+ ritonavir en tixagevimab + cilgavimab tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie ook [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)
- Nirmatrelvir + ritonavir: er is een **belangrijk risico van interacties** met talrijke geneesmiddelen. Speciale aandacht gaat naar de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge zoals de immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus, everolimus en sirolimus. De SKP beveelt nauwgezette opvolging aan wanneer Paxlovid® samen met een van deze geneesmiddelen moet genomen worden.
  - Nirmatrelvir is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
  - Ritonavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp, een krachtige inhibitor van CYP2D6, CYP3A4 en P-gp, en inductor van CYP2B6 en CYP2C9 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Remdesivir:
  - Mogelijk verminderde werkzaamheid van remdesivir bij gelijktijdige toediening van (hydroxy)chloroquine.
  - Remdesivir is een substraat van CYP2C8, CYP2D6 en CYP3A4, en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Nirmatrelvir + ritonavir: dosering verlagen bij patiënten met matige nierinsufficiëntie; niet gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
- Remdesivir:
  - De leverfunctie bepalen vóór en tijdens de behandeling. Remdesivir niet starten of verderzetten bij ALAT-waarden  $\geq 5$  keer de bovengrens van de normaalwaarde.
  - Remdesivir niet gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

## 11.5. BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk - 2022

### 11.5.1. Inleiding: een rationeel antiobioticagebruik

De editie 2021 (update van de gids 2019) van de “Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk” geeft een stand van zaken van de huidige wetenschappelijke kennis met betrekking tot het nut en de werkzaamheid van anti-infectieuze geneesmiddelen in de behandeling van courante infecties in de ambulante praktijk. De gids bevat richtlijnen voor de behandeling van deze infecties, gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur en gevalideerd voor toepassing in België door lokale experts. Ondanks het feit dat vooral bacteriële infecties en behandeling met antibiotica aan bod komen, wordt ook aandacht besteed aan virale infecties, gist- en schimmelinfecties, antivirale middelen en antimycotica die relevant zijn voor de ambulante praktijk. Er werd bewust niet ingegaan op het belang en de plaats van vaccinaties. Voor eventueel andere dan anti-infectieuze behandelingen, verwijzen we naar de uitgebreidere aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering.

Voor de methodologie van de update van de BAPCOC-gids, zie 11.5.10.

#### 11.5.1.1. Indicaties voor en risico's van een behandeling met antibiotica

Het menselijk lichaam beschikt over uitstekende natuurlijke afweermechanismen tegen infecties. De meeste courante infecties in de ambulante praktijk genezen spontaan en antibiotica hebben dan zeer weinig of zelfs geen invloed op het ziekteverloop. Antibiotica zijn enkel noodzakelijk in de behandeling van infecties veroorzaakt door virulente bacteriën of wanneer het immuunstelsel van de patiënt sterk aangetast is (immunosuppressie) of wanneer een infectie zeer ernstig verloopt (bijvoorbeeld sepsis). De verhouding tussen het mogelijke nut van de antibiotherapie en het risico op nevenwerkingen (met inbegrip van de ontwikkeling van resistentie) moet voor



elke individuele patiënt worden bekeken. Een antibioticum kan ook overwogen worden in geval van comorbiditeit of bij kwetsbare leeftijdsgroepen (zeer jonge kinderen of hoogbejaarde mensen). Vaak beschikken we niet over wetenschappelijke gegevens om het beleid bij deze specifieke patiëntengroepen te onderbouwen. Het is aan de arts om te oordelen op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie risicopatiënten zijn en wanneer een antibioticum verantwoord is.

Voor de betekenis van ‘**immunogecompromitteerd**’ verwijzen we naar het advies van de Hoge Gezondheidsraad “vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen” (1): mensen kunnen immunogecompromitteerd zijn door een primaire of aangeboren immunestoornis of door een secundaire of verworven immunestoornis. Deze laatste komen vooral voor door **immuunsuppressieve aandoeningen** of **immunosuppressieve geneesmiddelen**. Onderliggende aandoeningen zijn o.a. **hemato-oncologische aandoeningen; HIV met CD4- aantal < 500**. Bij chronische inflammatoire (auto)-immuunaandoeningen zoals reumatische aandoeningen en systeemziekten, inflammatoire darmziekten en psoriasis is er geen beduidende immunosuppressie. Een uitzondering is **actieve lupus**. *De lijst van immunosuppressieve medicatie kan u vinden via deze link.*

**Bij elke behandeling met antibiotica kunnen zich resistente stammen ontwikkelen**, zowel bij commensale als bij pathogene bacteriën. Deze microbiële resistentie kan overgedragen worden tussen bacteriën onderling, maar resistente bacteriën kunnen ook worden overgedragen tussen personen onderling. Zo blijkt dat personen die recent gehospitaliseerd werden of die recent antibiotica hebben gekregen en kinderen in een kinderdagverblijf vaker drager zijn van resistente bacteriën (2, 3, 4). Bovendien werd aangetoond dat de prevalentie van resistente pneumokokken hoger is in gebieden waar veel antibiotica worden gebruikt (5).

Het rationeel gebruik van antibiotica is dus essentieel om de toename van de microbiële resistentie een halt toe te roepen. De behandeling van (multi)resistente bacteriën kan immers zeer moeilijk zijn, waardoor men gedwongen wordt een beroep te doen op antibiotica die parenteraal moeten worden toegediend, die meer nevenwerkingen hebben en/of duurder zijn.

### 11.5.1.2. Correct gebruik van antibiotica

Antibiotica zijn onmisbaar in de behandeling van ernstige infecties – zoals bacteriële meningitis, sepsis, pyelonefritis en osteomyelitis – maar kunnen ook aangewezen zijn bij andere minder ernstige infecties. In elk geval is hun correct gebruik essentieel om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken. Volgende aspecten verdienen voldoende aandacht:

- **correcte dosis** (voldoende hoog);
- **correcte duur** (zo kort mogelijk);
- **correcte frequentie van toediening**;
- **openvolgende antibioticakuren bij dezelfde patiënt zoveel mogelijk vermijden** (zeker met verschillende moleculen);
- **het aantal antibioticakuren binnen één gemeenschap of een bredere populatie zoveel mogelijk beperken** (zeker met verschillende moleculen).

In het menselijk lichaam bestaat er een interactie tussen het antibioticum en de ziekteverwekker, waarbij volgende farmacodynamische parameters een belangrijke rol spelen: de minimale inhibitorische concentratie (MIC), de maximale concentratie van het antibioticum (C), het tijdsinterval gedurende hetwelk de concentratie van het antibioticum de MIC overschrijdt (time above MIC), en de oppervlakte onder de tijd-concentratiecurve voor het antibioticum (area under the curve of AUC).

Het belang van deze parameters varieert in functie van de antibioticumklasse. Voor bepaalde antibiotica zoals aminosiden en chinolonen is de werking sterk gerelateerd aan hun maximale concentratie – hoe hoger de piekconcentratie hoe beter de werking (concentration-dependent killing). De relevante parameters zijn C/MIC en AUC/MIC. Deze antibiotica worden best verdeeld over een beperkt aantal toedieningen om zo hoog mogelijke piekconcentraties te bereiken (voorbeeld: moxifloxacin in 1 gift per dag).

Voor  $\beta$ -lactam-antibiotica is de werking niet alleen gerelateerd aan hun concentratie maar ook aan de duur van blootstelling – hoe langer de bacterie blootgesteld wordt aan een concentratie van het antibioticum boven de MIC hoe beter de werking (time-dependent killing). De relevante parameter is ‘time above MIC’. Deze antibiotica





worden best verdeeld over een groot aantal toedieningen om de blootstellingstijd zo lang mogelijk te maken (voorbeeld: amoxicilline in 3 à 4 giften per dag).

In deze gids zal bij elke behandeling ook de duur van de behandeling vermeld worden. Vaak zijn de verpakkingen groter dan nodig. Het is belangrijk om aan de patiënten uit te leggen dat in die gevallen de verpakking niet moet worden uitgenomen, maar het voorschrift van de arts moet gevolgd worden.

### 11.5.1.3. Keuze van het antibioticum

Bij de keuze voor een bepaalde antibioticumklasse zijn de infectiefocus, de vermoedelijke ziekteverwekker(s) en de geneesmiddelenanamnese belangrijk. Hiervoor wordt gesteund op de wetenschappelijke literatuur. Bij de keuze tussen verschillende moleculen met vergelijkbare werkzaamheid worden volgende criteria gehanteerd:

- a. werkingsspectrum (zo nauw mogelijk);
- b. nevenwerkingen;
- c. gekende lokale resistentiecijfers;
- d. verwachte therapietrouw;
- e. kostprijs.

Op basis hiervan wordt regelmatig gekozen voor één bepaalde molecule in plaats van een klasse van antibiotica. Bovendien wordt ervoor geopteerd bepaalde moleculen te reserveren voor de tweede lijn.

### 11.5.1.4. Penicillineallergie

Penicillineallergie kan op verschillende manieren tot uiting komen. Onmiddellijke IgE-gemedieerde reacties (type I) kunnen aanleiding geven tot anafylactische shock. Deze anafylactische reactie kan zich onder verschillende vormen manifesteren: erythema, pruritus, angioedeem, urticaria, bronchospasme, larynxoedeem, hyperperistaltiek, hypotensie of cardiale aritmie. Fatale reacties zijn uiterst zeldzaam: tussen 1972 en 2007 overleed 1 persoon door een anafylactische reactie na inname van orale amoxicilline in de UK terwijl ongeveer 100 miljoen mensen waren blootgesteld (6).

Uitgestelde niet-IgE-gemedieerde reacties (type II, III of IV) omvatten 'serum sickness', hemolytische anemie, trombopenie en idiopathische reacties (maculopapulaire of morbilliforme uitslag).

In het geval van type I allergie, is er kruisallergie tussen penicilline en andere  $\beta$ -lactam-antibiotica mogelijk en houdt elke toediening van  $\beta$ -lactam-antibiotica (uitgezonderd aztreonam) dus een risico in. Indien een penicilline eerste keuze is voor de behandeling, bieden we steeds een alternatief voor patiënten met type I penicilline-allergie. Aangezien er 2% (6) kruisallergie met cefalosporines gerapporteerd wordt, zal in dit geval geen cefalosporine (in het bijzonder van de eerste of tweede generatie) worden aangeraden. Voor niet IgE-gemedieerde allergie zijn cefalosporines wel een goed alternatief.

### 11.5.1.5. Een belangrijke kiem, de pneumokok

Respiratoire infecties zijn de belangrijkste reden voor antibioticumgebruik in de ambulante praktijk. De meerderheid van deze infecties zijn van virale oorsprong. Bovendien is zowel bij virale als bij bacteriële respiratoire infecties de spontane evolutie meestal gunstig.

De pneumokok is de belangrijkste bacteriële verwekker van respiratoire infecties buiten het ziekenhuis. Hoewel de meerderheid van deze infecties gunstig evolueert, kan de pneumokok soms aanleiding geven tot invasieve infecties (zoals sepsis, meningitis, pneumonie). Wanneer bij een respiratoire infectie geopteerd wordt voor een behandeling met antibiotica, zal deze dus in de eerste plaats gericht zijn tegen de pneumokok.

**De meeste pneumokokken zijn nog steeds zeer gevoelig voor penicilline.** Het percentage pneumokokken met verminderde penicillinegevoeligheid (MIC > 0.06 mg/l) uit invasieve isolaten was in 2017 11,1 % (7).

In geval van intermediaire gevoeligheid aan penicilline (MIC 0.06-1 mg/l), volstaat het de dosis van het beta-lactamantibioticum te verhogen.

Volledige penicillineresistentie (MIC > 1 mg/l) is zeer zeldzaam. In dit geval zal penicilline zelfs in hoge dosis niet meer werkzaam zijn. De penicillineresistentie van de pneumokok is te wijten aan de wijziging van het doelwit van het antibioticum, namelijk de transpeptidasen of Penicillin Binding Proteins, en niet aan de productie van een beta-lactamase. Het is dus zinloos om clavulaanzuur toe te voegen om deze resistentie te overkomen. Bij





volledige penicillineresistentie behouden bepaalde chinolonen, zoals moxifloxacin en (in mindere mate) levofloxacin, op dit ogenblik nog een goede activiteit. Het is echter van het grootste belang om deze producten zo weinig mogelijk te gebruiken om het ontstaan van resistentie (niet alleen bij pneumokokken, maar vooral ook bij Enterobacteriaceae in de darmflora) tegen te gaan. Bovendien nemen de waarschuwingen voor potentieel ernstige nevenwerkingen toe. Gezien de hoge resistentiecijfers voor macroliden (16.2% in 2017) en tetracyclines (14.3 % in 2017) zijn deze klassen evenmin alternatieven (7).

**In het kader van een verantwoord antibioticumbeleid, zal bij indicatie voor een antibioticum bij een respiratoire infectie de voorkeur gegeven worden aan amoxicilline in voldoende hoge dosis aangezien dit effectief is in >99% van alle pneumokokkeninfecties.** In het geval van type I penicilline-allergie zullen de hierboven vermelde chinolonen (bij voorkeur moxifloxacin) wel als alternatief worden voorgesteld.

#### 11.5.1.6. Microbiële resistentie in een specifieke populatie: het voorbeeld van de urineweginfecties

In het geval van een urineweginfectie bij een jonge, niet-zwangere vrouw zal de huisarts zich voor de diagnose veelal beperken tot het opsporen van nitriet en witte bloedcellen in de urine met behulp van een teststrip. Een urinekweek wordt doorgaans voorbehouden voor gecompliceerde infecties of infecties die ondanks behandeling ongunstig evolueren. Bacteriën die in het laboratorium worden gekweekt zijn dus niet representatief voor de reële situatie in de ambulante praktijk, maar tonen eerder een “worst case scenario”. Dit geldt ook voor andere infecties. Dit leidt tot een discrepantie tussen het echte resistentiepatroon in de ambulante praktijk en de cijfers verkregen op basis van labogegevens. Dit is bevestigd door studies waarin systematisch bij alle urineweginfecties een urinekweek werd uitgevoerd en waaruit bleek dat er minder resistentie gevonden wordt wanneer geen selectie vooraf is gebeurd (7).

#### 11.5.1.7. Veranderende regelgeving

Antibiotica worden sinds april 2017 niet langer terugbetaald in categorie B (geneesmiddelen categorie voor belangrijke therapeutische medicatie) maar verhuisden naar categorie C (de categorie voor symptomatische behandeling). Hierdoor is het aandeel dat de patiënt zelf moet betalen voor antibiotica groter geworden.

Chinolonen werden opgenomen in hoofdstuk IV voor terugbetaling. Dit betekent dat er aan de terugbetaling concrete voorwaarden zijn verbonden. De chinolonen zijn enkel terugbetaald in volgende omstandigheden:

- acute pyelonefritis, na afname van een cultuur voor antibiogram;
- acute prostatitis;
- chronische prostatitis, na afname van een cultuur voor antibiogram;
- acute urethritis, na afname van een cultuur voor antibiogram;
- orchi-epididymitis;
- pelvic Inflammatory Diseases;
- acute diverticulitis, ongecompliceerd;
- bij patiënten met een ernstige co-morbiditeit, of behandeld met een immunosuppressivum, of met een maligniteit of een HIV-infectie;
- een uitzonderlijke en dringende situatie die het starten van een behandeling met een chinolone vereist.

zie voor volledige terugbetalingsvoorwaarden: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=10165>

#### 11.5.1.8. Referenties

1. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/immunogecompromitteerde%20en%20chronisch%20zieke%20kinderen%20en%20volwassenen.pdf>
2. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369(9560):482-90
3. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340(7756)
4. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M and the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic



use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87

- 5. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
- 6. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA* 2019; 15: 188-199.
- 7. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Verslag voor 2017. Nationaal Referentiecentrum voor de surveillance van *Streptococcus pneumoniae*. Laboratorium microbiologie Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg. Leuven. [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_lab/streptococcus\\_pneumoniae\\_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017.pdf)
- 8. Heytens S, Boelens J, Claeys G, De Sutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:105–113

## 11.5.2. Respiratoire infecties

### 11.5.2.1. Acute keelpijn

Een keelontsteking wordt veroorzaakt door zowel virussen als bacteriën. De aandoening kent doorgaans een gunstig natuurlijk verloop met spontane genezing binnen zeven tot tien dagen. Bij de meeste patiënten volstaat het geven van voorlichting in combinatie met adequate pijnstilling.

#### 11.5.2.1.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een patiënt met acute keelpijn** (GRADE 1A). Op basis van symptomen en klinische tekens is het onmogelijk om een onderscheid te maken tussen een bacteriële en een virale oorzaak. Ook bij een bacteriële oorzaak is een behandeling met antibiotica doorgaans niet noodzakelijk.

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij** (GRADE 1C\*):

*Opgelet: Keelpijn in combinatie met ernstige stridor en/of respiratoire insufficiëntie en/of ernstige slikklachten is een absolute indicatie voor verwijzing naar de tweede lijn.*

#### 11.5.2.1.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.1.2.1. Eerste keuze

11.5.2.1.2.2. Alternatieven

#### 11.5.2.1.3. Referenties

- Angine aiguë - Premiers Choix Prescrire, actualisation juin 2018. *Rev Prescrire* 2018 ; 38 (420) : 769
- WOREL - Odeurs Philippe, M. J., De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul. Richtlijn Acute Keelpijn (herziening 2017)
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, et al. NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening). NHG 2015.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369(9560):482-90.

### 11.5.2.2. Acute middenoorontsteking

**Een acute middenoorontsteking** wordt veroorzaakt door zowel virussen als bacteriën. De infectie duurt ongeveer een week en de meeste kinderen zijn zonder antibiotica beter na 3 dagen. Antibiotica dragen niet bij aan een vermindering van (zeldzame) ernstige complicaties.



### 11.5.2.2.1. Plaats van antibiotica

Antibiotica zijn in de regel dus niet geïndiceerd bij acute middenoorontsteking (GRADE 1A)

Orale antibiotica kunnen de duur van de pijn en de koorts verkorten bij (GRADE 2A):

Orale antibiotica zijn geïndiceerd bij (GRADE 1C\*):

*Opgelet: Bij gebrek aan studies bij volwassenen, worden de aanbevelingen voor kinderen geëxtrapoleerd naar volwassenen.*

**Een loopoor bij trommelvliesbuisjes** stopt meestal zonder behandeling. In vergelijking met een afwachtend beleid of gebruik van orale antibiotica kunnen lokale antibiotica de duur van het loopoor verkorten (GRADE 2B). Een behandeling met antibiotische oordruppels wordt verdergezet tot het oor 's morgens bij het ontwaken droog en schoon is.

### 11.5.2.2.2. Antimicrobiële behandeling: oraal

### 11.5.2.2.3. Antimicrobiële behandeling: lokaal

### 11.5.2.2.4. Referenties

- Otite moyenne aiguë - Premiers Choix Prescrire, actualisation mars 2019. Rev Prescrire 2019 ; 39 (428) : 451
- Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG91]. Published date: March 2018
- Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, Thompson MJ. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017 Sep 1;34(5):511-519. doi: 10.1093/fampra/cmz037.
- Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne: le 18 nov. 2016
- Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne le 18 nov. 2016
- Venekamp RP, Javed F, van Dongen TMA, Waddell A, Schilder AGM. Interventions for children with ear discharge occurring at least two weeks following grommet (ventilation tube) insertion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD011684. DOI: 10.1002/14651858.CD011684.pub2
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Venekamp RP, Prasad V, Hay AD. Are topical antibiotics an alternative to oral antibiotics for children with acute otitis media and ear discharge? BMJ. 2016 Feb 4;352:i308. doi: 10.1136/bmj.i308. Review.
- NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen (Derde herziening)
- Damoiseaux RAMJ, Venekamp RP, Eekhof JAH, Bennebroek Gravenhorst FM, Schoch AG, Burgers JS, Bouma M, Wittenberg J.. Huisarts Wet 2014;57(12):648.
- Alrwisan A, Antonelli PJ, Winterstein AG. Quinolone ear drops after tympanostomy tubes and the risk of eardrum perforation: a retrospective cohort study. Clinical Infectious Diseases 2017; 64 : 1052-1058.

### 11.5.2.3. Acute rhinosinusitis

Een acute rhinosinusitis wordt veroorzaakt door zowel virussen als bacteriën. De aandoening kent over het algemeen een gunstig natuurlijk beloop met spontane afname van de klachten na enkele dagen tot een week. Bij de meeste patiënten volstaat het geven van voorlichting en symptomatische behandeling.



### 11.5.2.3.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een patiënt met acute rhinosinusitis (GRADE 1A).** Op basis van symptomen en klinische tekens is het onmogelijk om een onderscheid te maken tussen een bacteriële en een virale oorzaak. Ook bij een bacteriële oorzaak is een behandeling met antibiotica meestal niet noodzakelijk. Antibiotica lijken niet bij te dragen aan het verminderen van (zeldzaam voorkomende) complicaties.

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij (GRADE 1C\*)**

- Volwassenen die ernstig ziek zijn (purulente rhinorree met koorts, pijn, ernstige beperkingen in het dagelijks functioneren) of koorts langer dan 5 dagen, of opnieuw koorts na initiële verbetering
- Kinderen die ernstig ziek zijn (hoge koorts, achteruitgang van de algemene gezondheidstoestand) of klachten langer dan 10 tot 15 dagen zonder verbetering
- Risicopatiënten. De huisarts oordeelt op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie deze risicopatiënten zijn (bijvoorbeeld oncologische patiënten, immunogecompromitteerde patiënten, kinderen met cerebrosпинаal vochttek...).

### 11.5.2.3.2. Antimicrobiële behandeling

### 11.5.2.3.3. Referenties

- Sinusite aiguë infectieuse - Premiers Choix Prescrire, actualisation février 2019
- Rev Prescrire 2019 ; 39 (426) : 282 Précisions
- Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Juryrapport RIZIV consensusvergadering 2016.
- Venekamp RP, D. S. A., Sachs A, Bons SCS, Wiersma Tj, De Jongh E. (2014). NHG standaard Acute rhinosinusitis (Derde herziening).
- Lemiengre, M. B., van Driel, M. L., Merenstein, D., Young, J., & De Sutter, A. I. (2012). Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, Cd006089. doi:10.1002/14651858.CD006089.pub4
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C et al. European Position Paper on Rhinosinutis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2012; 50: sppl 23

### 11.5.2.4. Acute epiglottitis

**Er wordt geen ambulante therapie gestart bij acute epiglottitis (GRADE 1C\*).**

Epiglottitis is een urgentie en vereist **onmiddellijke opname** zodat bij evolutie naar een levensbedreigende luchtwegobstructie intubatie of tracheotomie mogelijk is.

In het ziekenhuis wordt zo snel mogelijk een intraveneuze behandeling met antibiotica gestart.

*Na invoering van de Hib-vaccinatie is de incidentie van epiglottitis afgenomen en wordt epiglottitis relatief vaker bij volwassenen gediagnosticeerd.*

### 11.5.2.4.1. Referenties

- WOREL 'Acute keelpijn' 2017. Odeurs Philippe, Matthys Jan, De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- NHG - Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaij BK, Zwart S. Acute keelpijn 2015

### 11.5.2.5. Laryngitis stridulosa

Laryngitis stridulosa is een virale aandoening met meestal een gunstig klinisch verloop binnen de 24u.

**Antibiotica zijn niet geïndiceerd bij laryngitis stridulosa (GRADE 1C\*).**



### 11.5.2.5.1. Referenties

- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- NHG - Verheij ThJM, H.R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).
- Laryngite aiguë : effet symptomatique de la corticothérapie
- Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 134

### 11.5.2.6. Acute infecties van de lage luchtwegen bij kinderen

Acute bronchitis is bijna altijd van virale oorsprong. Ongeacht het feit of de oorzaak een bacteriële of virale infectie is, heeft deze luchtweginfectie doorgaans een mild beloop met een ziekte duur variërend van één tot drie weken. Hoestklachten kunnen echter langer aanhouden (tot meer dan vier weken).

#### 11.5.2.6.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn niet geïndiceerd bij acute bronchitis** bij een vooraf gezond kind. (GRADE 1B)

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij een sterk vermoeden van bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen (hoest met dyspnee, tachypnee, wheezing; vaak gecombineerd met koorts; soms gepaard met thoracale en abdominale pijn, braken en hoofdpijn)** (GRADE 1C\*)

**Hospitalisatie is noodzakelijk in volgende gevallen:** (GRADE 1C\*)

\*WHO criteria: >60 ademhalingen/ minuut bij zuigeling <2 maanden; >50 ademhalingen/ minuut bij zuigelingen tussen 2 en 11 maanden; >40 ademhalingen/ minuut bij kinderen >11 maanden

#### 11.5.2.6.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.2.6.3. Referenties

- Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié Rev Prescrire 2018 ; 38 (417) : 518-523
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD004875. DOI: 10.1002/14651858.CD004875.pub5.
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).

### 11.5.2.7. Bronchiolitis

Bronchiolitis wordt meestal veroorzaakt door het Respiratoir Syncytieel Virus (RSV). De aandoening komt in de eerste plaats voor bij jonge kinderen (<1 jaar) en bij ouderen. Meestal is er een spontane genezing binnen 3 tot 7 dagen.

**Er is geen indicatie voor antibiotica bij bronchiolitis** (GRADE 1A)

#### 11.5.2.7.1. Referenties

- Bronchiolite chez un nourrisson - Premiers Choix Prescrire, actualisation mai 2019
- Rev Prescrire 2019 ; 39 (430) : 604
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)



- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).

### 11.5.2.8. Acute infecties van de lage luchtwegen bij volwassenen

Acute bronchitis is bijna altijd van virale oorsprong. Ongeacht het feit of de oorzaak een bacteriële of virale infectie is, hebben de meeste luchtweginfecties een mild beloop met een ziekte duur variërend van één tot drie weken. Hoestklachten kunnen echter langer aanhouden (tot meer dan vier weken).

#### 11.5.2.8.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij acute bronchitis** (GRADE 1A).

**Antibiotica kunnen wel overwogen** worden bij risicopatiënten (verontrustende kliniek, oncologische patiënten, immunogecompromitteerde patiënten, ouderen met multimorbiditeit). (GRADE 2C).

**Antibiotica zijn geïndiceerd bij vermoeden van bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen, laboratoriumonderzoek (CRP > 20) of radiologische tekenen** (GRADE 1C\*).

**Hospitalisatie is noodzakelijk in volgende gevallen** (GRADE 1C\*)

**Hospitalisatie wordt overwogen in volgende gevallen** (GRADE 1C\*)

#### 11.5.2.8.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.2.8.3. Referenties

- Pneumonie communautaire chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation septembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (423) : 68
- Smith, S. M., Fahey, T., Smucny, J., & Becker, L. A. (2017). Antibiotics for acute bronchitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6, Cd000245. doi:10.1002/14651858.CD000245.pub4
- Laopaiboon, M., Panpanich, R., & Swa Mya, K. (2015). Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*(3), Cd001954. doi:10.1002/14651858.CD001954.pub4
- Pakhale, S., Mulpuru, S., Verheij, T. J., Kochen, M. M., Rohde, G. G., & Bjerre, L. M. (2014). Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*(10), Cd002109. doi:10.1002/14651858.CD002109.pub4
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).
- Maggie McNally, James Curtain, Kirsty K O'Brien, Borislav D Dimitrov and Tom Fahey. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2010; 60 (579): e423-e433. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp10X532422>

### 11.5.2.9. Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden (COPD)

Een exacerbatie van COPD kan zowel viraal als bacterieel zijn. Bij een niet-gecompliceerde exacerbatie is 70% van de patiënten binnen de vier weken genezen zonder antibiotica.

#### 11.5.2.9.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel dus niet geïndiceerd bij een acute exacerbatie van COPD** (GRADE 1A)

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij:**

**Dringende hospitalisatie is noodzakelijk bij aanwezigheid  $\geq 1$  alarmsymptoom:**

**Hospitalisatie is noodzakelijk bij een ernstige COPD-exacerbatie (met mogelijke aanwezigheid van volgende symptomen: dyspnee in rust; gebruik hulpademhalingspijpen; ademhalingsfrequentie >30/min; hartslag >120/min; zuurstofsaturatie  $\leq 90\%$ ), wanneer:**





## 11.5.2.9.2. Antimicrobiële behandeling

### 11.5.2.9.3. Referenties

- Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):111-120. doi:10.1056/NEJMoa1803185.
- Exacerbation d'une BPCO légère à modérée. Antibiothérapie rarement justifié *Rev Prescrire* 2018 ; 38 (420) : 756-759 En quelques mots
- Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2
- NHG-Standaard COPD (Derde herziening) Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK.. *Huisarts Wet* 2015;58(4):198-211.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.

### 11.5.2.10. Influenza (seizoensgriep)

**Antivirale middelen (oseltamivir) zijn niet geïndiceerd voor de behandeling of profylaxe van de griep** gezien de negatieve kosten/baten balans (GRADE 1A).

**Van primordiaal belang blijft preventie van influenza infectie bij risicogroepen door vaccinatie.**

*U kan ook de lijst van risicopersonen waarvoor griepvaccinatie wordt aangeraden uit de aanbeveling 'Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep'*

#### 11.5.2.10.1. Referenties

- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep' winterseizoen 2018-2019. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/hgr\\_9488\\_seizoensgriep\\_2018-19\\_0.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_9488_seizoensgriep_2018-19_0.pdf)
- WOREL. Mokrane S., Delvaux, N. & Schetgen, M. (2018). Preventie van influenza in de huisartspraktijk. Herziening.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- Michiels B. Doeltreffendheid van oseltamivir bij volwassenen met griep. *Minerva* bondig 15/10/2013.

### 11.5.2.11. Verkoudheid

**Antibiotica zijn niet geïndiceerd bij verkoudheid** (GRADE 1A).

Er is op dit ogenblik evenmin een antiviraal middel beschikbaar waarvan aangetoond werd dat het verkoudheden en/of complicaties kan voorkomen of leidt tot een sneller hervatten van de dagelijkse activiteiten. **Bijgevolg is er geen indicatie om antivirale middelen te gebruiken** (GRADE 1C\*).

#### 11.5.2.11.1. Referenties

- Kenealy, T., & Arroll, B. (2013). Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews*(6), Cd000247. doi:10.1002/14651858.CD000247.pub3
- Harris, A. M., Hicks, L. A., & Qaseem, A. (2016). Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine*, 164(6), 425-434. doi:10.7326/m15-1840



## 11.5.2.12. Pertussis (kinkhoest)

### 11.5.2.12.1. Plaats van antibiotica

Kinkhoest kan een ernstig tot fataal verloop kennen bij zuigelingen tot 1 jaar. **Antibiotica hebben echter geen effect op het klinisch verloop bij een pertussis-infectie** (GRADE 1A). Preventie via adequate vaccinatie en kringvaccinatie is bijgevolg cruciaal (GRADE 1C\*) bij zuigelingen vanaf 2 maanden en bij aanstaande moeders tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap (ongeacht of de vrouw voordien een herhalingsinenting kreeg).

*Opgeliet: Zuigelingen met pertussis worden gehospitaliseerd voor ondersteunende therapie (GRADE 1C\*).*

In geval van een bewezen pertussis-uitbraak (vb. in kinderdagverblijven) kunnen antibiotica **verdere verspreiding van de pertussis-infectie voorkomen** (GRADE 1A) door behandeling van patiënten met bevestigde diagnose van pertussis waarbij de symptomen minder dan drie tot vier weken aanwezig zijn.

### 11.5.2.12.2. Antimicrobiële behandeling

### 11.5.2.12.3. Referenties

- Michiels B. Kinkhoestvaccin tijdens de zwangerschap. Minerva bondig 17/12/2018.
- Hoge Gezondheidsraad. (2014). *Vaccinatie tegen kinkhoest*. Retrieved from [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf)
- NHG-Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acut hoesten (Eerste herziening).
- Altunajji, S., Kukuruzovic, R., Curtis, N., & Massie, J. (2007). Antibiotics for whooping cough (pertussis). *The Cochrane database of systematic reviews*(3), Cd004404. doi:10.1002/14651858.CD004404.pub3

## 11.5.3. Huid en weke delen

### 11.5.3.1. Acne

#### 11.5.3.1.1. Plaats van antibiotica

**Niet-antibiotische middelen zijn de basisbehandeling voor elke vorm van acne en** worden in geval van het opstarten van een antibiotische behandeling geassocieerd om **resistentievorming** te vermijden en het behandelings-effect te verhogen (GRADE 1A).

Comedonen acne wordt enkel met niet-antibiotische topische middelen behandeld (GRADE 1A).

Bij milde tot matige papulopustuleuze acne kunnen hieraan lokale antibiotica worden toegevoegd. (GRADE 1A).

Bij ernstige papulopustuleuze acne kan direct gestart worden met orale antibiotica (GRADE 1A). Ook deze moeten worden gecombineerd met lokale niet-antibiotische behandeling.

#### 11.5.3.1.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.1.3. Referenties

- Acné - Premiers Choix Prescrire, actualisation novembre 2018. Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- Kim, J.E., et al., Comparison of the Efficacy of Azithromycin Versus Doxycycline in Acne Vulgaris: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Dermatology*, 2018. 30(4): p. 417-426.
- Acne - Nationale richtlijn – 2017. <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b>
- NHG - Bruinsma M, J. A., De Ruijter W, Verhoeven ICL, Verstappen V, Van Vugt SF, Wiersma TJ, Van der Zee HH. (2017). NHG-Standaard Acne (Derde herziening).
- Zaenglein, A.L., et al., Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016. 74(5): p. 945-973.e33.





### 11.5.3.2. Impetigo

#### 11.5.3.2.1. Plaats van antibiotica

Bij beperkte letsels volstaat behandeling met een topisch antibioticum (GRADE 1A). Bij uitgebreide letsels, falen van de lokale behandeling, adenopathieën of systemische symptomen, worden antibiotica per os gebruikt (GRADE 1C\*).

Bij frequent recidiverende of therapieresistente infecties of bij aantasting van meerdere gezinsleden moet een staal genomen worden voor opsporing van MRSA of PantonValentineLeukocidine-producerende (PVL+) *S. aureus* (GRADE 1C\*). De keuze van het antibioticum gebeurt dan verder op basis van het antibiogram. Bij dragerschap van MRSA of PVL+ *S. aureus* kan dekolonisatie bij patiënt en gezinsleden aangewezen zijn. Het verdere beleid hiervoor wordt beschreven in het hoofdstuk *S. aureus* en MRSA.

#### 11.5.3.2.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.2.2.1. Locale behandeling

11.5.3.2.2.2. Orale behandeling

#### 11.5.3.2.3. Referenties

- Impétigo. Mesures d'hygiène et souvent mupirocine cutanée. La Revue Prescrire, Février 2018, Tome 38 N° 421
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Edge, R. and C. Argaez, CADTH Rapid Response Reports, in Topical Antibiotics for Impetigo: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2017, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Copyright (c) 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).
- MRSA colonisation (eradicating colonisation in people without active /invasive infection. Bralldley, S.F. BMJ Clin Evid, 2011, 2011 :0923. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217659/>
- MRSA: treating people with infection. Nathwani D., Davey P. G., and Marwick C. A. BMJ Clin Evid, 2011, 2010 :0922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217712/>

### 11.5.3.3. Cellulitis en erysipelas

#### 11.5.3.3.1. Plaats van antibiotica

**Een antibiotische behandeling is steeds aangewezen.** Bij uitgebreide systemische tekenen van infectie, bij immunogecompromitteerde patiënten en bij kinderen onder de 3 jaar is hospitalisatie voor IV-antibiotherapie en monitoring aangewezen (GRADE 1C\*).

#### 11.5.3.3.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.3.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Erysipèle de jambe chez un adulte. Actualisation août 2018.
- NHG - Bons SCS, B. M., Draijer LW, Koning S, Mulder L, Warnier MJ, Wichers IM. (2017). NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties (Tweede herziening).
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Ferreira, A., M.J. Bolland, and M.G. Thomas, Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. Infection, 2016. 44(5): p. 607-15.



#### 11.5.3.4. Bijtwenden

##### 11.5.3.4.1. Plaats van antibiotica

Deze aanbevelingen beperken zich tot beten van katten, honden of mensen.

**1. Antibioticumprohylaxe dient gegeven te worden in volgende gevallen:**

- bijtwenden aan hand/pols, been/voet, genitaliën of gelaat (GRADE 1B)
- diepe prikbeten en kneusbijtwenden (GRADE 1C\*)
- patiënten uit risicogroepen: immunogecompromitteerde patiënten, verhoogd risico op endocarditis of op infectie van een gewrichtsprothese (GRADE 1C\*)
- indien de wonde direct gehecht wordt

**2. Een bijtwindinfectie dient altijd met antibiotica behandeld te worden (GRADE 1C\*).**

Bij bijtwenden moet men steeds de vaccinatiestatus voor tetanus nakijken (indien nodig vaccineren) en het risico op rabiës evalueren.

##### 11.5.3.4.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.3.4.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Morsure de chien ou de chat. Actualisation Mars 2018.
- NL – Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen BAPCOC 2017
- NHG – Wichers IM, B. M. (2017). NHG-Behandelrichtlijn Traumatische wonden en bijtwenden.
- Kwak, Y.G., et al., Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection. *Infection & Chemotherapy*, 2017. 49(4): p. 301-325.

#### 11.5.3.5. Herpes labialis

##### 11.5.3.5.1. Plaats van antivirale middelen

Herpes labialis is **zelflimiterend** binnen 8 tot 10 dagen.

**Antivirale behandeling** geeft iets sneller pijnverlichting (+/- een halve dag) en iets snellere genezing (+/- 1 dag) (GRADE 1B). Er is nagenoeg geen verschil in effect tussen lokale of perorale toediening. Lokale middelen krijgen bijgevolg de voorkeur wegens minder risico op potentieel ernstige bijwerkingen.

**Preventie van recidieven** van herpes labialis via lokale behandeling wordt niet aanbevolen wegens gebrek aan bewijs van effect. Bij immunogecompromitteerde patiënten of patiënten met heel frequente en heftige recidieven is er een beperkt effect van preventieve orale behandeling (GRADE 2B).

##### 11.5.3.5.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.3.5.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Herpès labial chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- NHG Behandelrichtlijn 2017 <https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-koortslip-herpes-labialis>
- Chen, F., et al., Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 2017. 46(8): p. 561-568.
- Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *The Cochrane database of systematic reviews*(8),



### 11.5.3.6. Varicella en herpes zoster (zona)

#### 11.5.3.6.1. Varicella: plaats van antivirale middelen

Varicella is een zelflimiterende aandoening en verloopt meestal mild. Bij neonaten, oudere kinderen (vanaf 12 jaar), volwassenen, tijdens zwangerschap en bij immunogecompromitteerde patiënten is er een grotere kans op ernstig verloop en op complicaties.

Wanneer binnen 24 uur na de eruptie bij verder gezonde personen een antiviraal middel gebruikt wordt, verkort de duur van de koorts met 1 dag en wordt het aantal letsels beperkt (GRADE 1B). Er bestaat geen onderzoek naar het effect van antivirale behandeling op complicaties (inclusief pneumonie).

Bij gezonde kinderen wordt antivirale behandeling niet aanbevolen gezien het milde verloop (GRADE 1B).

Bij oudere kinderen, vanaf 12 jaar en bij volwassenen kan antivirale behandeling overwogen worden (GRADE 1B). Bij ernstig verloop of complicaties, bij immunogecompromitteerde patiënten en bij neonaten is verwijzing voor intraveneuze toediening van antivirale behandeling aangewezen (GRADE 1C\*). Tijdens de zwangerschap dient te worden overlegd met de gynaecoloog en zo nodig ook intraveneuze toediening gestart (GRADE 1C\*).

#### 11.5.3.6.2. Herpes zoster (zona): plaats van antivirale middelen

**Systemische antivirale behandeling is vereist bij immunogecompromitteerde patiënten en voor zona ophthalmica.**

Bij andere vormen van zona heeft antivirale behandeling binnen 72 uur na de eruptie geen effect op de incidentie van postherpetische pijn na 4 en 6 maanden (GRADE 1A). Mogelijk is er wel een beperkte pijnreductie na 4 weken (GRADE 2B).

Volgens experts kan een antivirale behandeling overwogen worden bij patiënten ouder dan 60 jaar (vaker postherpetische neuralgie), bij uitgebreide letsels en indien pijn de eruptie voorafgaat (GRADE 2C).

#### 11.5.3.6.3. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.6.4. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Zona. Actualisation 2018
- Gonzalez, F. and P. Rojas, Is acyclovir effective for the treatment of varicella in children and adolescents? *Medwave*, 2018. 18(6): p. e7269.
- CBIP - BCFI. (2017). Transparantiefiche Zona. Retrieved from <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/82/summary>
- Schuster, A. K., Harder, B. C., Schlichtenbrede, F. C., Jarczok, M. N., & Tesarz, J. (2016). Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11, Cd011503. doi:10.1002/14651858.CD011503.pub2
- Cohen, J. and J. Breuer, Chickenpox: treatment. *BMJ clinical evidence*, 2015. 2015: p. 0912.
- Chen, N., Li, Q., Yang, J., Zhou, M., Zhou, D., & He, L. (2014). Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *The Cochrane database of systematic reviews*(2), Cd006866. doi:10.1002/14651858.CD006866.pub3

### 11.5.3.7. Ziekte van Lyme - Erythema migrans (EM)

Erythema migrans is de klinische manifestatie van Lymeborreliose die het snelst (binnen 3 tot 30 dagen) na een besmette tekenbeet kan verschijnen. Erythema migrans verloopt mild en is meestal zelflimiterend.

Een klein aandeel patiënten zal echter later ernstiger manifestaties van Lymeborreliose ontwikkelen.

#### 11.5.3.7.1. Plaats van antibiotica

Antibioticabehandeling opstarten tijdens de fase van erythema migrans verkleint de kans op latere ernstiger vormen van Lymeborreliose (GRADE 1B).

In Europa is er in geval van een tekenbeet geen indicatie voor profylactische antibiotherapie (GRADE 1A).



Behandeling wordt enkel gestart van zodra erythema migrans of andere ziektekenen van Lymeborreliose verschijnen. Een positieve serologie zonder klinische tekenen is geen indicatie voor antibioticabehandeling (GRADE 1A).

Voor behandeling van latere stadia van Lymeborreliose wordt verwezen naar de tweede lijn.

### **11.5.3.7.2. Antimicrobiële behandeling**

### **11.5.3.7.3. Referenties**

- Borréliose de Lyme, reconnaître et traiter un érythème migrant. La revue Prescrire Mai 2015, Tome 35, N° 37
- Torbahn, G., et al., Efficacy and Safety of Antibiotic Therapy in Early Cutaneous Lyme Borreliosis: A Network Meta-analysis. JAMA dermatology, 2018.
- NL BAPCOC (2016) Lyme-borreliose (Infectie met Borrelia). [http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/gids\\_lyme\\_borreliose\\_nl\\_march2017.pdf](http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/gids_lyme_borreliose_nl_march2017.pdf)

### **11.5.3.8. Scabies (schurft)**

#### **11.5.3.8.1. Plaats van antibiotica**

**Een behandeling is steeds aangewezen en lokale behandeling geniet de voorkeur (GRADE 1B).**

Alle huisgenoten en intieme contacten dienen tegelijkertijd behandeld, en kleding en bedlinnen dienen te worden gedecontamineerd (GRADE 1C\*).

#### **11.5.3.8.2. Antimicrobiële behandeling**

#### **11.5.3.8.3. Referenties**

- Thadanipon, K., et al., Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. 80(5): p. 1435-1444.
- Premiers Choix Prescrire. Gale. Actualisation mars 2019
- Rosumeck, S., A. Nast, and C. Dressler, Ivermectin and permethrin for treating scabies. The Cochrane database of systematic reviews, 2018. 4: p. Cd012994.
- BASHH - Sashidharanm, P. N., Basavaraj, S., Bates, C.M. (2016). 2016 UK National Guideline on the Management of Scabies. Retrieved from <https://www.bashhguidelines.org/media/1137/scabies-2016.pdf>
- BCFI Folia april 2015 Behandeling van schurft.

### **11.5.3.9. Postpartum mastitis**

#### **11.5.3.9.1. Plaats van antibiotica**

De basisbehandeling bij mastitis is melkstase vermijden door goed te laten leegdrinken, manuele drainage of afkolven (GRADE 1C\*).

Antibioticabehandeling is aangewezen in het geval er naast de mastitis ook een geïnfecteerde tepelfissuur is, indien de symptomen niet verbeterd zijn na 12-24 uur ondanks effectieve verwijdering van de melk, en/of als de melkcultuur positief is (GRADE 1C\*).

#### **11.5.3.9.2. Antimicrobiële behandeling**

De borstvoeding mag bij al deze behandelingen verdergezet worden.

#### **11.5.3.9.3. Referenties**

- Adaptatie van de Duodecim-richtlijn: 'Postpartum mastitis' therapie en opvolging. Masterproef Katrien



Danhieux (2018). Beschikbaar via: <https://www.icho-info.be/application/content/thesislist>

- Mastitis door borstvoeding – 2017. <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm01000>
- NHG – Zwangerschap en kraamperiode – 2015. <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/zwangerschap-en-kraamperiode>

### 11.5.3.10. Huidinfecties met candida of schimmel (Intertrigo, luierdermatitis, tinea pedis, corporis, cruris)

#### 11.5.3.10.1. Plaats van antibiotica

Indien lokale hygiënische en eventueel uitdrogende maatregelen niet volstaan, is zowel voor candida-infecties als voor schimmelinfecties van de huid **lokale antimicrobiële behandeling eerste keuze** (GRADE 1B).

Bij schimmelinfecties kan bij therapiefalen orale behandeling gestart worden (GRADE 1B).

#### 11.5.3.10.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.10.3. Referenties

- Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019. <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary>
- Bell-Syer, S. E., Khan, S. M., & Torgerson, D. J. (2012). Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. The Cochrane database of systematic reviews, 10, CD003584. doi:10.1002/14651858.CD003584.pub2
- El-Gohary, M., van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., Burgess, H., Doney, L., Stuart, B., . . . Little, P. (2014). Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. The Cochrane database of systematic reviews(8), CD009992. doi:10.1002/14651858.CD009992.pub2

### 11.5.3.11. Orofaryngeale candidose

#### 11.5.3.11.1. Plaats van antibiotica

Bij zuigelingen is spruw meestal zelflimiterend na 3 tot 8 weken. Behandeling kan de duur van de klachten inkorten.

Bij volwassenen dienen onderliggende oorzaken (vb. slechte hygiëne kunstgebit) behandeld te worden om tot duurzame genezing te komen.

Indien behandeling nodig geacht wordt omwille van pijn of voedingsproblemen, is **lokale behandeling** de eerste keuze (GRADE 1B). Bij therapiefalen kan **systemische behandeling** overwogen worden (GRADE 1B). Zuigelingen jonger dan 1 maand worden in dat geval verwezen naar de pediater.

#### 11.5.3.11.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.11.3. Referenties

- BCFI - Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019.. <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary>
- Vitor Martins, Karine & Gontijo, Sávio. (2017). Treatment of denture stomatitis: literature review.. *Revistas*. 74. 215. 10.18363/rbo.v74n3.p.215.
- Zhang, L.-W., et al., Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 2016. 22(3): p. 18
- Lyu, X., et al., Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug design, development and therapy*, 2016. 10: p. 1161-1171
- Pankhurst, C. L. (2013). Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ clinical evidence*, 2013



### 11.5.3.12. Onychomycose

#### 11.5.3.12.1. Plaats van antibiotica

Bij onychomycosen is een behandeling enkel bij immunogecompromitteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen (GRADE 1C\*) en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur (GRADE 2C).

Bij **kinderen** komt onychomycose heel weinig voor. De beschikbare behandelingen zijn off-label en worden bij voorkeur pas gestart na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur (GRADE 2C).

Het **effect van de behandeling** kan niet direct beoordeeld worden. Optimale klinische en mycologische respons wordt pas bereikt 6 tot 9 maanden na de behandeling van nagelinfecties. Het esthetische effect is vaak niet bevredigend.

#### 11.5.3.12.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.12.3. Referenties

- BCFI - Transparantiefiche Dermatomyosen – bijgewerkt 2019. <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary>
- Gupta, A.K., et al., Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. 2018. 35(5): p. 552-559.
- Kreijkamp-Kaspers, S., et al., Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. The Cochrane database of systematic reviews, 2017. 7: p. Cd010031.
- Premiers Choix Prescrire. Mycoses des ongles. Actualisation Juillet 2017.
- Ferrari, J. (2014). Fungal toenail infections. BMJ clinical evidence, 2014.

### 11.5.4. Urogenitale infecties

#### 11.5.4.1. Acute cystitis

Cystitis verloopt vaak **zelflimiterend** over een periode van 1 tot 2 weken, weliswaar met een reële kans op **recidief** van de symptomen.

Bij **kinderen jonger dan 12 jaar** is er een verhoogd risico op gecompliceerd verloop en schade aan het nierparenchym en zijn er vaak onderliggende anatomische afwijkingen.

Er is **een verhoogd risico op gecompliceerd verloop** van een cystitis tijdens zwangerschap, bij mannen, bij patiënten met diabetes, bij immunogecompromitteerde patiënten, bij anatomische afwijkingen aan nieren en urinewegen, neurologische blaasstoornissen of een verblijfscatheter.

#### 11.5.4.1.1. Plaats van antibiotica

**Cystitis bij vrouwen zonder verhoogd risico**

**Recidiverende urineweginfecties bij vrouwen (zonder onderliggende oorzaak)**

**Urineweginfectie bij kinderen (tot 12j)**

**Cystitis bij patiënten met verhoogd risico op gecompliceerd verloop**

**Asymptomatische bacteriurie** wordt enkel behandeld bij zwangere vrouwen. *In alle andere gevallen (o.a. bij oudere vrouwen) is geen behandeling nodig.*

#### 11.5.4.1.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.4.1.3. Referenties

- Dmochowski, R.R., In premenopausal women with recurrent cystitis, increasing water intake for 12 months reduced recurrence. Annals of Internal Medicine, 2019. 170(4): p. JC16-JC16.
- Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG109] Published date: October



2018

- Premiers Choix Prescrire. Cystite aiguë simple chez une femme. Actualisation mai 2018.
- Muller, A.E., et al., Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2017. 23(6): p. 355-362.
- Ahmed, H., et al., Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ open*, 2017. 7(5): p. e015233.
- Cystitis bij de vrouw - Nationale richtlijn - 2016. <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b>
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Widmer, M., Lopez, I., Gulmezoglu, A. M., Mignini, L., & Roganti, A. (2015). Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*(11), Cd000491. doi:10.1002/14651858.CD000491.pub3
- Smaill, F. M., & Vazquez, J. C. (2015). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*(8), Cd000490. doi:10.1002/14651858.CD000490.pub3
- Huttner, A., et al., Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2015. 70(9): p. 2456-64.
- NHG- Standaard urineweginfecties 2013. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-urineweginfecties>
- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*(1), Cd002256. doi:10.1002/14651858.CD002256.pub2
- Formularium Ouderenzorg. <https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/334#main>

#### 11.5.4.2. Acute pyelonefritis

##### 11.5.4.2.1. Plaats van antibiotica

**Blind starten van antibiotische** behandeling is aangewezen, na afname van urinestaal voor **cultuur en antibiogram** (GRADE 1C\*).

Het advies van een gynaecoloog is vereist in geval van pyelonefritis bij een **zwangere vrouw** en van een uroloog bij **onderliggend urologisch lijden** (GRADE 1C\*).

Bij de man valt klinisch vaak moeilijk onderscheid te maken tussen acute pyelonefritis en **prostatitis**. Zo nodig dient, na klinische evaluatie, de behandeling langer verder gezet te worden (zie behandelduur acute prostatitis) (GRADE 1C\*).

Bij tekenen van **sepsis** is hospitalisatie noodzakelijk voor intraveneuze behandeling (GRADE 1C\*).

**Pyelonefritis bij kinderen** (tot 12j) vraagt om een verwijzing naar de pediater en hospitalisatie is doorgaans ook aangewezen (GRADE 1C\*).

##### 11.5.4.2.2. Antimicrobiële behandeling

Start met empirische behandeling, nadien bij te stellen op geleide van het antibiogram.

Indien de patiënt in de voorbije 6 maanden reeds chinolones nam, is er een groter risico op resistentie. De resultaten van cultuur en antibiogram dienen van nabij opgevolgd te worden. Indien de kiem resistent blijkt, dient te worden overlegd met een uroloog en zo nodig verwezen voor intraveneuze behandeling.

##### 11.5.4.2.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Pyélonéphrite aiguë simple chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- Cattrall, J.W.S., et al., A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. 2018. 37(12): p. 2285-2291.





- Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen BAPCOC 2017 [https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc\\_guidelineshospj\\_2017\\_sbimc-bvikm\\_nl\\_v1.pdf](https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospj_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf)
- van Nieuwkoop, C., et al., Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC medicine, 2017. 15(1): p. 70.
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Neumann, I., & Moore, P. (2014). Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. BMJ clinical evidence, 2014.
- NHG - Van Pinxteren B, K. B., Geerlings SE, Visser HS, Klinkhamer S, Van der Weele GM, Verduijn MM, Opstelten W, Burgers JS, Van Asselt KM. (2013). Urineweginfecties (derde herziening).
- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(1), Cd002256. doi:10.1002/14651858.CD002256.pub2

### 11.5.4.3. Acute prostatitis

#### 11.5.4.3.1. Plaats van antibiotica

**Blind starten van antibiotische** behandeling is aangewezen, na afname van urinestaal voor **cultuur en antibiogram** (GRADE 1C\*).

Het onderscheid tussen **acute prostatitis** en **pyelonefritis** valt klinisch vaak moeilijk te maken. De aanvangsbehandeling verloopt bijgevolg identiek, maar bij prostatitis kan een langere behandelduur aangewezen zijn (GRADE 1C\*).

Daarnaast kunnen bij prostatitis ook **SOA**-ziektekiemen betrokken zijn (chlamydia, gonokokken, mycoplasma).

In geval van een SOA, dienen andere seksueel overdraagbare aandoeningen opgespoord en behandeld te worden bij de patiënt en zijn seksuele partner(s) (GRADE 1C\*). Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de *SOA-tool* van het KCE.

#### 11.5.4.3.2. Antimicrobiële behandeling

Start met empirische behandeling, nadien bij te stellen op geleide van het antibiogram.

Indien de patiënt in de voorbije 6 maanden reeds chinolones nam, is er een groter risico op resistentie. De resultaten van cultuur en antibiogram dienen van nabij opgevolgd te worden. Indien de kiem resistent blijkt, dient te worden overlegd met een uroloog en zo nodig verwezen voor intraveneuze behandeling.

#### 11.5.4.3.3. Referenties

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Prostatitis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG 110. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng110/chapter/Recommendations> 2018; Update 2019.
- Bouma, M., et al., *NHG-Standaard Urineweginfecties*. 2020.
- Recommendations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier BAPCOC 2017 [https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc\\_guidelineshospj\\_2017\\_sbimc-bvikm\\_fr\\_v1.pdf](https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospj_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf)
- Unemo, M., et al., 2020 *European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Lanjouw, E., et al., 2015 *European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections*. International journal of STD & AIDS, 2016. 27(5): p. 333-48.
- van Nieuwkoop, C., et al., *Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women*. BMC medicine, 2017. 15(1): p. 70.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.





- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. *JAMA*, 2022. **327**(9): p. 870-871.

#### 11.5.4.4. Orchi-epididymitis

##### 11.5.4.4.1. Plaats van antibiotica

**Orchi-epididymitis bij het kind is doorgaans van virale oorsprong en vereist geen antibiotica.** Tot 18 jaar dient steeds de differentiaal diagnose torsio testis uitgesloten te worden (GRADE 1C\*).

**Bij de adolescent (vanaf 12 jaar) en de volwassene is een antibioticumbehandeling wel aangewezen** (GRADE 1C\*). Na opstart van empirische behandeling dient op geleide van het antibiogram de behandeling zo nodig bijgesteld te worden.

Orchi-epididymitis ontstaat meestal door een secundaire infectie bij een urineweginfectie of SOA (chlamydia, gonorrhoe en mycoplasma).

Bij vermoeden van SOA, dienen andere seksueel overdraagbare aandoeningen opgespoord en behandeld te worden bij de patiënt en zijn seksuele partner(s) (GRADE 1C\*). Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de *SOA-tool* van het KCE.

##### 11.5.4.4.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.4.4.3. Referenties

- Verlee, L. and M. Bouma, *NHG-Behandelrichtlijn Acute epididymitis bij volwassenen*. 2016.
- Jaspers V, et al., Diagnose en aanpak van gonorrhoe en syfilis. Good Clinical Practice (GCP). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE report 310A. Beschikbaar op <https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/diagnose-en-aanpak-van-gonorrhoe-en-syfilis>
- Street, E.J., et al., *The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis*. *International Journal of STD & AIDS*, 2017. **28**(8): p. 744-749.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. *International Journal of STD & AIDS*, 2020.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium - 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. *JAMA*, 2022. **327**(9): p. 870-871.

#### 11.5.4.5. Pelvic Inflammatory Disease (PID)

##### 11.5.4.5.1. Plaats van antibiotica

**Een antibioticumbehandeling is steeds aangewezen.** (GRADE 1C\*). Patiënten in goede algemene toestand zonder tekenen van systemische infectie en zonder vermoeden van verwickelingen kunnen ambulant worden behandeld (GRADE 1A).

PID kan het gevolg zijn van een SOA, maar kan ook veroorzaakt worden door commensalen in de vagina of door enterobacteriën. De behandelingschema's beogen een aanpak van dit brede spectrum aan mogelijke verwekkers.

De behandeling moet zo nodig bijgesteld worden op basis van de resultaten van de cervicale PCR en cultuur.

Indien de klachten na 72u niet significant verbeterd zijn, wordt de vrouw verwezen voor bijstellen van de antibioticatherapie en verdere diagnostiek (GRADE 1C).

Bij vermoeden van PID bij zwangeren of kinderen dient te worden verwezen naar gynaecoloog (of pediater) (GRADE 1C\*).

Andere seksueel overdraagbare aandoeningen dienen te worden opgespoord en behandeld bij de patiënt en haar



seksuele partner(s) (GRADE 1C\*). Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de *SOA-tool* van het KCE.

#### **11.5.4.5.2. Antimicrobiële behandeling**

#### **11.5.4.5.3. Referenties**

- Ross, J., et al., 2017 *European guideline for the management of pelvic inflammatory disease*. International journal of STD & AIDS, 2018. 29(2): p. 108-114.
- Unemo, M., et al., 2020 *European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Savaris, R.F., et al., *Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(8)
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

#### **11.5.4.6. Acute Vulvo-vaginitis**

#### **11.5.4.6.1. Plaats van antibiotica**

- **Bacteriële vaginose**
- **Trichomonas vaginalis**
- **Candida vulvovaginitis**

#### **11.5.4.6.2. Antimicrobiële behandeling**

#### **11.5.4.6.3. Referenties**

- La Revue Prescrire – Interactions médicamenteuses 2019 - Patientes ayant une infection vulvovaginale ou du col utérin.
- Richtlijn Vaginitis/ vaginose – 2017. <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm0110b>
- Howe, K. and P.J. Kissinger, Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. *Sexually transmitted diseases*, 2017. 44(1): p. 29-34.
- Amaya-Guio, J., Viveros-Carreno, D. A., Sierra-Barrios, E. M., Martinez-Velasquez, M. Y., & Grillo-Ardila, C. F. (2016). Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, Cd011701. doi:10.1002/14651858.CD011701.pub2
- Haahr, T., et al., Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. 2016. 95(8): p. 850-860.
- Fluor Vaginalis NHG (Tweede herziening) 2016 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fluor-vaginali>
- Thinkhamrop, J., et al., Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(6).
- Meites, E., et al., A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2015. 61 Suppl 8(Suppl 8): p. S837-S848.
- Nurbhai, M., et al., Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(4)
- CBIP Fiche de transparence « prise en charge de la leucorrhée », dernière mise à jour 12-02-2019 <https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/113/summary>
- <https://www.lecrat.fr/>
- <https://www.lareb.nl/nl>



### 11.5.4.7. Urethritis

#### 11.5.4.7.1. Plaats van antibiotica

**Een antibioticumbehandeling is steeds aangewezen (GRADE 1C\*).** Bij milde klachten wordt het etiologisch onderzoek afgewacht alvorens behandeling te starten. Bij hevige klachten wordt alvast een empirische behandeling gestart in afwachting van de resultaten van het etiologisch onderzoek. De empirische behandeling is gericht op *Chlamydia spp.* en *N. gonorrhoeae*. Van zodra de resultaten gekend zijn, wordt overgeschakeld naar een etiologische therapie.

Wanneer na behandeling van een aangetoonde gonokokken-infectie de klachten blijven aanhouden, moet een nieuw staal afgenomen worden voor resistentiebepaling van de gonokok (via cultuur op een genitale wisser) (GRADE 1C).

Bij persisterende klachten, waarbij chlamydia- en gonokokkeninfectie uitgesloten werd, moet ook trichomonas en *Mycoplasma genitalium* (via PCR) opgespoord worden, waarbij best meteen ook de gevoeligheid van *M. genitalium* voor azithromycine aangevraagd wordt (GRADE 1C).

Wanneer na behandeling de klachten verdwenen zijn, is een 'test op genezing' (ToC) niet nodig. Indien toch een ToC gedaan wordt, mag deze ten vroegste 4 weken na het einde van de behandeling gebeuren (GRADE 1C).

Andere seksueel overdraagbare aandoeningen dienen opgespoord en behandeld te worden bij de patiënt en zijn seksuele partner(s). Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de SOA-tool van het KCE.

Om herinfectie te voorkomen wordt de patiënt aangeraden geen seksueel contact te hebben zo lang er symptomen zijn én tot minstens 7 dagen na de start van de behandeling bij zichzelf en de partner(s) (GRADE 1C\*).

#### 11.5.4.7.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.4.7.2.3. Referenties

- Jespers V, et al., *Diagnose en aanpak van gonorrhoe en syfilis. Good Clinical Practice (GCP). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE report 310A.* Beschikbaar op <https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/diagnose-en-aanpak-van-gonorrhoe-en-syfilis>
- Cornelissen, T., et al., *WOREL - Richtlijnen voor de diagnose, behandeling, opvolging en verwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn.* 2019.
- Haute Autorité de Santé, H.A.S., *Choix et durée de l'antibiothérapie : Urétrites et cervicites non compliquées.* 2021: Saint-Denis La Plaine.
- AB, E., et al., *NHG-standaard: Het soa-consult.* 2022.
- Lanjouw, E., et al., *2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections.* International journal of STD & AIDS, 2016. 27(5): p. 333-48.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults.* International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Moi, H., K. Blee, and P.J. Horner, *Management of non-gonococcal urethritis.* BMC Infectious Diseases, 2015. 15(1): p. 294.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021.* 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines,* 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

### 11.5.4.8. Syfilis

#### 11.5.4.8.1. Plaats van antibiotica

**Syfilis moet altijd met antibiotica behandeld worden (GRADE 1C\*).**

Syfilis kan zich onder verschillende vormen presenteren. Latente en primaire syfilis kunnen door de huisarts behandeld worden. Voor secundaire en tertiaire syfilis is samenwerking met of verwijzing naar de desbetreffende



specialist noodzakelijk.

- **Primaire syfilis:** anogenitaal ulcus (sjanker).
- **Secundaire syfilis:** systemische verspreiding met diffuse huidafwijkingen en verschillende acute presentaties mogelijk in diverse orgaansystemen.
- **Tertiaire syfilis:** nodules, plaques of ulcera als huidletsels, neurosyfilis, cardiovasculaire syfilis.
- **Latente syfilis:** positieve serologie waarbij de patiënt geen symptomen (meer) merkt. Hierbij onderscheidt men:
  - 'vroeg' latente syfilis: die minder dan 1 jaar onbehandeld bleef;
  - 'laat' latente syfilis: die meer dan 1 jaar onbehandeld bleef of van ongekende duur is.

Bij syfilis bij kinderen, zwangeren of HIV-patiënten, dient -ongeacht het stadium- altijd verwezen te worden naar de desbetreffende specialist.

Syfilis dient na de behandeling steeds serologisch (RPR of VDRL) opgevolgd te worden.

Andere SOA dienen opgespoord en behandeld bij patiënt en zijn/haar seksuele partners(s) (GRADE 1A). Overweeg ook screening op congenitale syfilis bij (jonge) kinderen van besmette moeders wanneer deze geboren zouden zijn in omstandigheden zonder adequate gezondheidszorgvoorzieningen (GRADE 1C\*).

#### 11.5.4.8.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.4.8.3. Referenties

- Diagnose en aanpak van gonorrhoe en syfilis – Synthese. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE Reports 310As. D/2019/10.273/18.
- Liu, H.-Y., et al., Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. PloS one, 2017. 12(6): p. e0180001-e0180001.
- Traitements d'une syphilis précoce. La Revue Prescrire, Novembre 2017, Tome 37 N° 409
- Kingston, M., French, P., Higgins, S., McQuillan, O., Sukthakar, A., Stott, C., Sullivan, A. (2016). UK national guidelines on the management of syphilis 2015. International journal of STD & AIDS, 27(6), 421-446. doi:10.1177/0956462415624059
- CDC 2015 STD Treatment guidelines <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
- NHG - Van Bergen JEAM, D.J., Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. (2013). Het soa-consult.
- Bai, Z. G., Wang, B., Yang, K., Tian, J. H., Ma, B., Liu, Y., . . . Li, Y. (2012). Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. The Cochrane database of systematic reviews(6), Cd007270. doi:10.1002/14651858.CD007270.pub2

#### 11.5.4.9. Herpes genitalis

##### 11.5.4.9.1. Plaats van antibiotica

**Bij een primo-infectie moet zo snel mogelijk een antivirale behandeling per os opgestart worden** om de ernst van de symptomen en de duur van de letsels te reduceren (GRADE 1B).

Bij **recidieven** kan de patiënt in functie van de ernst van de klachten zelf kiezen voor symptomatische behandeling of antivirale behandeling. Een orale antivirale behandeling, opgestart binnen de 24 uur na verschijnen van de eerste symptomen, zal de duur van de symptomen (1 à 2 dagen), de duur van de letsels en het aantal recidieven reduceren (GRADE 1A).

**Bij zeer frequente recidieven** (minstens 6 per jaar) **behoort een langdurige profylactische antivirale behandeling eveneens tot de mogelijkheden.** Dit kan het aantal recidieven verminderen (GRADE 1B). Evalueer na 6 à 12 maanden, overweeg eventueel onderbreken van de behandeling en hervat zo nodig wanneer opnieuw frequente recidieven optreden. Evalueer vervolgens jaarlijks.

Voor **zwangere vrouwen** met herpes genitalis, actief of in de voorgeschiedenis, dient overlegd te worden met een gynaecoloog en zijn profylactische maatregelen voor de partus noodzakelijk (GRADE 1A).



Bij **immunogecompromitteerde patiënten** met herpes genitalis is overleg met behandelend specialist of infectioloog aangewezen (GRADE 1C\*).

#### **11.5.4.9.2. Antimicrobiële behandeling**

#### **11.5.4.9.3. Referenties**

- Duodecim Genitale herpes – 2018 <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00258>
- Patel, R., et al., 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *International journal of STD & AIDS*, 2017. 28(14): p. 1366-1379.
- Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., & Jordan, V. (2016). Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *The Cochrane database of systematic reviews*(8), Cd010684. doi:10.1002/14651858.CD010684.pub2
- CDC 2015 STD Treatment guidelines. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
- Hollier, L. M., & Eppes, C. (2015). Genital herpes: oral antiviral treatments. *BMJ clinical evidence*, 2015.
- BASHH. (2014). Herpes in pregnancy. <https://www.bashguidelines.org/current-guidelines/genital-ulceration/herpes-in-pregnancy-2014/>
- Le Cleach, L., Trinquart, L., Do, G., Maruani, A., Lebrun-Vignes, B., Ravaud, P., & Chosidow, O. (2014). Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *The Cochrane database of systematic reviews*(8), Cd009036. doi:10.1002/14651858.CD009036.pub2
- NHG - Van Bergen JEAM, D.J., Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. . (2013). Het soa-consult.

#### **11.5.4.10. Partnerbehandeling en behandeling van asymptomatische SOI (Seksueel Overdraagbare Infecties)**

##### **11.5.4.10.1. Plaats van antibiotica**

Wanneer een SOI ontdekt wordt via screening of bij partnerbehandeling gelden soms andere behandelregimes dan bij klinische manifestaties.

Idealiter wordt bij de seksuele partner(s) eerst getest op SOI alvorens behandeling te starten. Wanneer dit niet mogelijk blijkt, kan de behandeling ook blind gestart worden op basis van de vastgestelde infectie bij de 'index-case' ('epidemiologische' behandeling). De seksuele partner(s) sinds het begin van de symptomen (of detectie via screening) én in de periode voordien dienen opgespoord te worden.

Wanneer een SOI vastgesteld wordt via partneropsporing of screening, dient ook op andere SOI getest en counseling voorzien te worden.

Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de *SOA-tool* van het KCE.

Om herinfectie te voorkomen wordt de patiënt aangeraden geen seksueel contact te hebben tot minstens 7 dagen na de start van de behandeling bij zichzelf en de partner(s) én zo lang er symptomen zijn (bij de partner) (GRADE 1C\*).

##### **11.5.4.10.2. Antimicrobiële behandeling**

##### **11.5.4.10.3. Referenties**

- AB, E., et al., *NHG-standaard: Het soa-consult*. 2022.
- Jaspers V, et al., *Diagnose en aanpak van gonorrhoe en syfilis. Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE report 310A. Beschikbaar op <https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/diagnose-en-aanpak-van-gonorrhoe-en-syfilis>.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International Journal of STD & AIDS*, 2020.
- Cornelissen, T., et al., *WOREL - Richtlijnen voor de diagnose, behandeling, opvolging en verwijzing van infecties*



met *Chlamydia trachomatis* (CT) in de eerste lijn. 2019.

- Lanjouw, E., et al., 2015 *European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International journal of STD & AIDS*, 2016. 27(5): p. 333-48.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

## 11.5.5. Gastro-intestinale infecties

### 11.5.5.1. Acute gastro-enteritis (geen reizigersdiarree)

Een acute gastro-enteritis is meestal van virale oorsprong en kent doorgaans een spontaan gunstig klinisch verloop met verdwijnen van de klachten binnen een periode van twee weken.

#### 11.5.5.1.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een patiënt met acute gastro-enteritis (GRADE 1B).**

De behandeling moet in de eerste plaats gericht zijn op de preventie of de correctie van dehydratatie.

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij:**

**Hospitalisatie is aangewezen bij:**

Overleg met gastro-enteroloog is geïndiceerd bij patiënten met inflammatoir darmlijden.

*Een stoelgangsonderzoek kan overwogen worden bij aanhoudende diarree (>10 dagen) teneinde een eventuele oorzakelijke behandeling in te stellen (GRADE 2C), alsook vóór de start van een empirische behandeling.*

#### 11.5.5.1.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.5.1.3. Referenties

- Diarrhée aiguë bénigne chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation décembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- RIZIV 2016 Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport [https://www.riziv.fgov.be/sitecollectiondocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/sitecollectiondocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- DUODECIM. (2015). Diarree veroorzaakt door microben.
- NHG -Belo JN, B. M., Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. (2014). NHG-Standaard Acute diarree.
- Gottlieb, T., & Heather, C. S. Diarrhoea in adults (acute). BMJ clinical evidence, 2011.

### 11.5.5.2. Diverticulitis

#### 11.5.5.2.1. Plaats van antibiotica

Er is weinig bekend over het natuurlijk verloop en de prognose van diverticulitis maar recent onderzoek toont aan dat **antibiotica niet nuttig zijn voor de behandeling van ongecompliceerde diverticulitis (GRADE 1A).**

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd:**

**Hospitalisatie** is geïndiceerd bij ernstig inflammatoir syndroom of sepsis (GRADE 1C\*)

#### 11.5.5.2.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.5.2.3. Referenties

- Diverticulite aiguë du côlon. Une évolution souvent favorable sans hospitalisation ni antibiotique Rev Prescrire 2018 ; 38 (421) : 837-842
- Chevalier, P. Antibiotica hebben geen meerwaarde bij patiënten met acute, ongecompliceerde





diverticulitis: de bevestiging. Minerva. 15/02/2018

- Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et al; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT proven uncomplicated acute diverticulitis. Br J Surg 2017;104:52-61. DOI: 10.1002/bjs.10309
- HAS. Prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique Novembre 2017 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/fs\\_diverticulite\\_v5.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/fs_diverticulite_v5.pdf)

### 11.5.5.3. Peri-anaal abces

#### 11.5.5.3.1. Plaats van antibiotica

**De behandeling van een peri-anaal abces is in de eerste plaats chirurgisch met incisie en drainage (GRADE 1C\*).** De plaats van antibiotica preoperatief in de ambulante praktijk is onduidelijk.

#### 11.5.5.3.2. Referenties

- Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Sailer M, Schiedect T. S3 Guideline: anal abcess. J Colorectal Dis 2012; 27: 831-837.

### 11.5.5.4. Eradicatie van *Helicobacter pylori*

#### 11.5.5.4.1. Plaats van antibiotica

**Wanneer *Helicobacter pylori* is aangetoond bij patiënten met een duodenaal ulcus (GRADE 1A), een maagulcus (GRADE 1B) of dyspepsie (GRADE 1A) is een eradicatietherapie aangewezen.**

#### 11.5.5.4.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.5.4.3. Referenties

- Ford, A. C., Gurusamy, K. S., Delaney, B., Forman, D., & Moayyedi, P. (2016). Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. The Cochrane database of systematic reviews, 4, Cd003840. doi:10.1002/14651858.CD003840.pub5
- Après antibiothérapie, vérifier la disparition de *H. pylori* par un test non invasif Rev Prescrire 2015 ; 35 (384) : 759
- Prescrire Rédaction. Infection par *Helicobacter pylori* et ulcère gastrique ou duodéal. Rev Prescrire 2015;35:756-62.
- Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015;351:h4052.
- Ferrant L. Eradicatie van *Helicobacter pylori* bij functionele dyspepsie. Minerva 2012;11(8):99-100.
- Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.

### 11.5.6. Tandgerelateerde infecties in de mond

Bij abscessen in het melkgebit of in het definitieve gebit zijn antibiotica zelden aangewezen. Patiënten met een abces in de mond worden best naar een tandarts verwezen voor tandheelkundige behandeling ("source control"). Meer informatie kan u hierover vinden in de <https://kce.fgov.be/nl/richtlijn-voor-het-rationeel-voorschrijven-van-antibiotica-in-de-tandartspraktijk>.

#### 11.5.6.1. Referenties

- Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Declerck D, Depuydt P, Eloit A, Carvalho JC, Teughels W, Cauwels R, Leprince J, Toma S, Michiels K, Aryanpour S, Vanden Abbeele A, De Bruyne M. Guideline on the prudent prescription of antibiotics in the dental office. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2020. KCE Reports 332. D/2020/10.273/23.



## 11.5.7. Oftalmologische infecties

### 11.5.7.1. Acute conjunctivitis

#### 11.5.7.1.1. Plaats van antibiotica

Acute conjunctivitis geneest niet sneller met antibiotica dan met placebo, ook als na kweek blijkt dat de oorzaak bacterieel is. **Daarom zijn antibiotica bij een gezonde persoon in de regel niet geïndiceerd** (GRADE 1A).

**Antibiotica kunnen overwogen** worden bij ernstige klachten, dragers van contactlenzen of als na 3 à 4 dagen spoelen met water geen verbetering optreedt (GRADE 2C).

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij risicopatiënten.** De arts oordeelt op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie die risicopatiënten (kunnen) zijn, bijvoorbeeld immunogecompromitteerde patiënten of mensen met vooraf bestaande oogandoeningen (GRADE 1C\*).

**Bij kinderen jonger dan 1 maand** wordt advies van de pediater of oftalmoloog gevraagd omwille van de mogelijkheid van een maternale infectie als oorzaak, zoals chlamydia of gonorrhoe (GRADE 1C\*).

#### 11.5.7.1.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.7.1.3. Referenties

- Conjunctivites présumées bactériennes. La Revue Prescrire 2018; 38: 61-64
- NHG (2017). NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (Tweede herziening): <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma>
- RIZIV. Geneesmiddelen, C. v. d. E. v. d. M. P. i. (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Sheikh, A., Hurwitz, B., van Schayck, C. P., McLean, S., & Nurmatov, U. (2012). Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. The Cochrane database of systematic reviews(9), CD001211. doi:10.1002/14651858.CD001211.pub3
- Epling, J. (2012). Bacterial conjunctivitis. BMJ clinical evidence, 2012.
- Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, Perera R, Sheikh A, Crook D, Mant D. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366 :37-43.
- Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, Bink D, Sloos JH, van Weert HCP. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomized controlled trial. Br J Gen Pract 2005; 55 : 924-30.

## 11.5.8. Antibioticabeleid en beheersing van zorginfecties in woonzorgcentra

Zie <https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium> > Infectieziekten > Verantwoord antibioticabeleid in WZC's.

### 11.5.9. *S. aureus* en MRSA

Het geslacht *Staphylococcus* omvat meer dan 20 soorten. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* en *S. saprophyticus* worden bij de mens het meest geïsoleerd. Het ziekmakende en verspreidende vermogen van een *S. aureus*-stam wordt grotendeels bepaald door de aanwezigheid van virulentiefactoren, zoals de exotoxinen Toxische Shock Syndroom Toxine-1 (TSST-1) en het Panton-Valentine Leukocidine (PVL).

PVL is een *S. aureus*-exotoxine dat kan leiden tot abcederende en necrotiserende infecties van de huid, subcutaan weefsel en de longen. De laatste jaren is wereldwijd vooral een toename te zien van infecties van de huid en weke delen met PVL-positieve *S. aureus*-stammen. PVL-productie kan zowel voorkomen bij MRSA als bij methicilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA). Algemeen is minder dan 5% van de *S. aureus*-stammen PVL-positief. Echter, het merendeel van de *S. aureus*-stammen (in de tweede lijn) die geassocieerd zijn met abcederende infecties die buiten het ziekenhuis zijn ontstaan, zijn PVL-positief.





## *S. aureus*

- *Gezinssituatie*
  - Bij een patiënt met *S. aureus*-infectie wordt alleen de betrokken patiënt behandeld. Overige maatregelen zijn niet nodig, tenzij meerdere gezinsleden zijn aangetast (zie verder).
  - Indien er sprake is van een PVL+ *S. aureus* of recidiverende PVL- *S. aureus*, moet de patiënt na behandeling ook gedekoloniseerd worden.
  - In geval van recidiverende huidletsels met PVL + *S. aureus* of een uitbreiding binnen het gezin, moeten naast de patiënt (na behandeling) ook de gezinsleden mee gedekoloniseerd worden, ongeacht of deze drager zijn of niet. Deze dekolonisatie start voor alle gezinsleden op één zelfde dag, nadat alle huidletsels genezen zijn.
- *Collectiviteit*
  - Bij een uitbraak met *S. aureus* in een collectiviteit is bronopsporing en contactonderzoek aangewezen. Contacteer hiervoor de provinciale dienst voor infectieziektenbestrijding. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie> of [https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf\\_declarer.aspx](https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf_declarer.aspx)
  - Kinderen met impetigo mogen in principe school of kinderdagverblijf bezoeken. In uitzonderingsgevallen kan het team Infectieziektebestrijding adviseren om in een schoolklas of in een groep van een kinderdagverblijf waar meerdere (> dan 3 bevestigde gevallen in een maand) kinderen impetigo hebben, óf wanneer een kind uitgebreide laesies heeft, de kinderen/het kind pas toe te laten 24 tot 48u na start van behandeling met antibiotica of als de blaasjes zijn ingedroogd. Ingedroogde blaasjes zijn niet besmettelijk.
  - Kinderen of personen, waarbij de hand- en wondhygiëne niet kan worden gegarandeerd, of waarbij het letsel niet/onvoldoende kan worden afgedekt, laat men niet naar de kinderopvang/school/instelling/werk gaan tot de wonde genezen is. Tevens niet deelnemen aan contactsporten en sporten waarbij toestellen gedeeld worden. Ook het gebruik van wellness (inclusief massages) en zwembaden zijn tot genezing van het letsel niet toegestaan.

### 11.5.9.2. MRSA

- *Gezinssituatie*
  - Bij een patiënt met een MRSA infectie wordt alleen de betrokken patiënt behandeld, zo nodig in overleg met de microbioloog of infectioloog. Na de behandeling moet de patiënt ook gedekoloniseerd worden.
  - In geval van recidiverende huidletsels met PVL + MRSA of een uitbreiding binnen het gezin, moeten naast de patiënt (na behandeling) ook de gezinsleden mee gedekoloniseerd worden, ongeacht of zij drager zijn of niet. Deze dekolonisatie start voor alle gezinsleden op éénzelfde dag, nadat alle huidletsels genezen zijn.
- *Collectiviteit*
  - Bij een uitbraak met *S. aureus* in een collectiviteit is bronopsporing en contactonderzoek aangewezen. Contacteer hiervoor de provinciale dienst voor infectieziektenbestrijding. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie> of [https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf\\_declarer.aspx](https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf_declarer.aspx)
  - Kinderen of personen, waarbij de hand- en wondhygiëne niet kan worden gegarandeerd, of waarbij het letsel niet/onvoldoende kan worden afgedekt, laat men niet naar de kinderopvang/school/instelling/werk gaan tot de wonde genezen is. Tevens niet deelnemen aan contactsporten en sporten waarbij toestellen gedeeld worden. Ook het gebruik van wellness (inclusief massages) en zwembaden zijn tot genezing van het letsel niet toegestaan.

### 11.5.9.3. Referenties

- Agentschap Zorg en Gezondheid . Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen. Staphylococcus Aureus-



infecties, inclusief MRSA.

- [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Staphylococcus%20aureus\\_2017\\_NH.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Staphylococcus%20aureus_2017_NH.pdf)
- <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

#### 11.5.9.4. Folders

- AViQ : Familles Santé Handicap. Déclaration des maladies transmissibles. Staphylocoque doré résistant à la méthicilline d'origine communautaire [https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/2017\\_info%20MRSA%20grand%20public.pdf](https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/2017_info%20MRSA%20grand%20public.pdf)
- Agentschap Zorg en Gezondheid. Folder CA-MRSA. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/folder-ca-mrsa>

#### 11.5.10. Methodologie van de update van de gids 2019/2021

##### Medewerkers editie 2019/2021

- Auteursgroep - UGent: prof.dr. An De Sutter, dr. Veerle Piessens, dr. Tom Poelman, dr. Kaatje Van Roy.  
- Algemene coördinatie - BAPCOC - Humane pijler: Liesbet Dedroog, Anne Ingenbleek, apr. Hanne-Lore Segers, apr. Joke Wuyts, PhD.

De herziening van de BAPCOC-gids is gebaseerd op de bestaande richtlijnen van goede kwaliteit, aangevuld met systematische literatuurreviews.

##### 1 stap: bestaande richtlijnen

- Indien er een recente/up-to-date (d.w.z. vermelding 'actueel' en minimaal jonger dan 2011) richtlijn bestaat van **Domus Medica**, **WOREL** of **NHG**, namen we dit als basis voor de update van de BAPCOC-gids. Ook **La Revue Prescrire** werd telkens geraadpleegd. Deze keuze is gebaseerd op het feit dat deze richtlijnen van goede kwaliteit zijn en het meest relevant zijn voor de Belgische context.
- Voor aandoeningen **bij kinderen** werd bijkomend ook steeds gekeken naar de **RIZIV consensusvergadering 2016** 'Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg'.
- We zochten telkens naar **Cochrane systematic reviews** gepubliceerd sinds de vorige versie van de BAPCOC-gids.
- We keken telkens ook of er een review van **BMJ Clinical Evidence** over het topic bestaat. Deze richtlijnen worden niet meer geactualiseerd sinds 2015. Enkel indien relatief recent en er weinig andere info voorhanden was, gebruikten we dit als bron.
- Indien er geen (recente/up-to-date) richtlijn van Domus Medica, WOREL, NHG of La Revue Prescrire was, zochten we ook bij de **NICE** (VK), **SIGN** guidelines (Schotland) en **HAS** (Frankrijk).
- Voor de urogenitale infecties keken we bijkomend ook naar guidelines opgesteld door **BASHH** (VK), de **CDC STD treatment guidelines 2015**, en International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) [www.iusti.org](http://www.iusti.org) (VK).
- Vervolgens gingen we ook nog enkele andere Belgische bronnen na, zoals Minerva-EBM tijdschrift, **Folia** en **transparantiefiches van BCFI** en **KCE**-rapporten. Relevante adviezen van de **Hoge Gezondheidsraad** werden bekeken indien deze voorhanden waren (voornamelijk in het kader van vaccinaties).
- Buitenlandse bronnen werden enkel gebruikt voor het bepalen van de **indicatie voor een antimicrobiële behandeling**. Wat betreft de **keuze van de moleculen** werd zoveel mogelijk rekening gehouden met Belgische bronnen en resistentiecijfers.

##### 2 stap: literatuur search in Pubmed

- Vervolgens werd voor elke ziekte systematisch gekeken of er nog andere recente systematische literatuuronderzoeken of RCTs bestaan: hiervoor stelden we telkens een zoekstrategie op in **Pubmed** met als startdatum de zoekdatum van de richtlijn(en) waarop we ons baseerden (vermeld of anders geschat op basis van publicatiedatum). De gevonden artikels werden op titel en desgevallend op abstract gescreend en indien relevant, volledig bekeken.



- Op basis van deze nieuwe informatie werd indien nodig de eerste versie voor de nieuwe BAPCOG gids aangepast.

### **3 stap: bespreking**

- Elke richtlijn (indicatie/keuze/onderbouwing) werd uitvoerig besproken in de auteursgroep waarna de definitieve tekst werd opgesteld.

### **4 stap: experten**

- Elke richtlijn werd nagelezen en becommentarieerd door ten minste één expert in de behandelde infectie. Alle onderbouwde opmerkingen werden besproken en verwerkt.

### **5 stap: validatie**

Ten slotte werden alle richtlijnen doorgenomen door de validatiecommissie die als volgt was samengesteld:

Dr. Berrewaerts Marie-Astrid, SSMG  
Dr. Bonnelance Audrey, SSMG  
Prof. Dr. Bouüaert Corinne, ULiège  
Dr. Bruwier Geneviève, SSMG  
Prof. Dr. Christiaens Thierry, UGent  
Ir. Claeys Diederica, AFMPS  
Prof. Dr. Coenen Samuel, BAPCOG & Domus Medica  
Dr. De Loof Geert, CBIP  
Prof. Dr. De Munter Paul, UZ Leuven  
Dr. Eeckeleers Patricia, SSMG  
Dr. Fontaine Jimmy, SSMG  
Apr. Geslin Laure, AFMPS  
Dr. Goudjil Sonia, SSMG  
Dr. Grypdonck Lies, INAMI  
Dr. Hanset Michel, MG, MCC indépendant  
Dr. Konopnicki Deborah, CHU Saint-Pierre  
Dr. Lemper Jean-Claude, Silva Medical  
Apr. Maesschalck Joris, APB  
Dr. Orban Thomas, SSMG  
Dr. Parada Alberto, SSMG  
Dr. Vanderstraeten Jacques, SSMG  
Prof. Dr. Velghe Anja, UZ Gent  
Prof. Dr. Verhaegen Jan, UZ Leuven

Deze commissie kwam drie maal samen in aanwezigheid van de vertegenwoordigers van BAPCOG. Alle opmerkingen werden besproken en de besluiten werden in de gids verwerkt.

### **Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk versus in ziekenhuizen.**

Beide gidsen werden vergeleken. In de regel is er een goede overeenkomst. Eventuele discrepanties zijn te verklaren door het verschil in populatie en ernst van de infectie in het ziekenhuis versus in de ambulante praktijk.

### **GRADE**

Er werd op basis van de evidentie die we gevonden hebben een GRADE toegekend aan alle indicaties en aanbevelingen.

Aan de keuze van antibiotica werd geen GRADE toegekend. Over het algemeen wordt de keuze van een antibioticum vooral bepaald op basis van bacteriologische gegevens i.v.m. de lokale resistentie- of gevoeligheidscijfers.



Voor de toekenning volgen we de richtlijnen van de GRADE working group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; [www.gradeworkinggroup.org/index.htm](http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm)). Enkel voor GRADE 1C wijken we hier licht van af en noteren dit dan ook als 1C\*.

<b>Graden aanbeveling van</b>	<b>Voordelen versus nadelen en risico's</b>	<b>Methodologische kwaliteit van de studies</b>	<b>Implicaties</b>	
<b>1 A</b>	<i>Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie</i>	<i>Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's</i>	<i>RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies</i>	<i>Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden</i>
<b>1 B</b>	<i>Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie</i>	<i>Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's</i>	<i>RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies</i>	<i>Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden</i>
<b>1 C*</b>	<i>Sterke aanbeveling, (zeer) lage graad van evidentie</i>	<i>Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's</i>	<i>Observationele studies of casestudies (*zie opmerking)</i>	<i>Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt</i>
<b>2 A</b>	<i>Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie</i>	<i>Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's</i>	<i>RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies</i>	<i>Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden</i>
<b>2 B</b>	<i>Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie</i>	<i>Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's</i>	<i>RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies</i>	<i>Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden</i>
<b>2 C</b>	<i>Zwakke aanbeveling, (zeer) lage graad van evidentie</i>	<i>Onzekerheid over voor- en nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk</i>	<i>Observationele studies of casestudies</i>	<i>Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen even goed te verantwoorden zijns</i>



1C\* in deze gids betekent: sterke aanbeveling gebaseerd op de principes van Good Clinical Practice (GPP) of op studies met minder grote bewijskracht (observationele of case studies).

### **11.5.11. Steekkaarten**

- De *steekkaart met indicaties* volgt de indeling van de gids en geeft per pathologie op een beknopte manier de richtlijn voor antimicrobiële behandeling. Ze is voornamelijk bedoeld voor artsen in de eerstelijnsgezondheidszorg die antibiotica voorschrijven.
- De *steekkaart met de innamemodaliteiten voor eerste uitgifte* geeft de posologie en de bijzonderheden weer waarmee de patiënt rekening moet houden bij het volgen van de antimicrobiële behandeling. Deze steekkaart is dan ook voornamelijk bedoeld voor de officina-apothekers die de patiënt hiermee snel en efficiënt kunnen informeren.



## 12. Immuniteit

- 12.1. Vaccins
- 12.2. Immunoglobulinen
- 12.3. Immunomodulatoren
- 12.4. Allergie

### 12.1. Vaccins

**Tabel 12a. Basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (Hoge Gezondheidsraad, Advies 9606, 2021) en de gratis verstrekte vaccins (de Gemeenschappen) (situatie op 1 januari 2024)**

Leeftijd	Advies HGR	Vaccins gratis aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap	Vaccins gratis aangeboden door de Federatie Wallonië-Brussel
8 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 1 dosis	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	pneumokok: 1 dosis	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	rotavirus: 1 dosis	/	/
12 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 2 dosis	Hexyon®	Vaxelis®
	rotavirus: 2 dosis	/	/
16 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 3 dosis	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	pneumokok: 2 dosis	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	eventueel rotavirus 3 dosis, afhankelijk van het gebruikte vaccin	/	/
12 maanden	mazelen, bof, rubella: 1 dosis	M.M.R. VaxPro®	M.M.R. VaxPro®
	pneumokok: 3 dosis	Prevenar 13®	Prevenar 13®
13 à 15 maanden	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 4 dosis	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	meningokok ACWY	Nimenrix®	Nimenrix®
5 à 6 jaar	polio, difterie, tetanus, kinkhoest: herhalingsinenting	Infanrix-IPV® (1 leerjaar) (Imovax Polio®)	Infanrix-IPV® (3 kleuterklas)
7 à 9 jaar/10 à 11 jaar	mazelen, bof, rubella: 2	M.M.R. VaxPro® (4 leerjaar)	M.M.R. VaxPro® (2 leerjaar)



	dosis		
11 à 13 jaar	meisjes en jongens: humaan papillomavirus (2 doses)	Gardasil 9® (meisjes en jongens, 1 jaar secundair)	Gardasil 9® (meisjes en jongens, 2 jaar secundair)
15 à 16 jaar	difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en <i>Bordetella pertussis</i> -antigenen)	Boostrix® (3 jaar secundair)	Boostrix® (4 jaar secundair)
	meningokok ACWY	/	/

Vaccins online bestellen via Vaccinnet ([www.vaccinnet.be](http://www.vaccinnet.be)). Bij problemen: e-mail naar [vaccinnet@vlaanderen.be](mailto:vaccinnet@vlaanderen.be). Registratie van elke vaccinatie in Vaccinnet is verplicht. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten: meer details via [website Vlaamse Gemeenschap](http://website.VlaamseGemeenschap.be).

Vaccins online bestellen via <https://www.e-vax.be>; bij problemen: e-mail naar [support@e-vax.be](mailto:support@e-vax.be). Registratie van elke vaccinatie op e-vax.be wordt sterk aangemoedigd. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten. Meer details via [website Franse Gemeenschap](http://website.FranseGemeenschap.be).

Eén extra dosis van het pediatrisch hepatitis B-vaccin binnen de 12 uur na de geboorte bij kinderen van een HBs-antigeen positieve moeder (zie 12.1.1.7).

Imovax Polio® (vaccin tegen polio alleen): enkel voor primovaccinatie van kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen combinatievaccin gevaccineerd kunnen worden. Imovax Polio® wordt in de Federatie Wallonië-Brussel sinds 1 september 2023 enkel gratis aangeboden in de ONE raadplegingen.

Nimenrix® (vaccin tegen meningokokken ACWY) vervangt Neisvac-C® (vaccin tegen meningokok C) sinds 1 juli 2023 in de Vlaamse Gemeenschap, sinds 1 september 2023 in de Federatie Wallonië-Brussel. De kinderen worden op de leeftijd van 13 à 15 maanden dus niet alleen gevaccineerd tegen meningokokken van serogroep C, maar ook tegen meningokokken van serogroepen A, W en Y (zie 12.1.2.5). De HGR beveelt ook één dosis van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY aan op de leeftijd van 15 à 16 jaar (op hetzelfde ogenblik als de herhalingsinenting tegen difterie-tetanus-kinkhoest): deze dosis wordt niet gratis aangeboden door de Gemeenschappen. (situatie op 01/01/2024).

De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om de 2 dosis van het vaccin tegen mazelen, bof, rubella toe te dienen op de leeftijd van 7 à 9 jaar (zie 12.1.3.1). In de **Federatie Wallonië-Brussel** wordt sinds het schooljaar 2020-2021 de 2 dosis toegediend op de leeftijd van 7 à 8 jaar (2 leerjaar) in plaats van op de leeftijd van 11 à 12 jaar (6 leerjaar), met een overgangsperiode tot 2024 [meer info: "[dossier sur la phase de transition vaccination RRO2 \(pdf\)](#)" en [brief aan de ouders](#)]. In de **Vlaamse Gemeenschap** wordt vanaf het schooljaar 2023-2024 de 2 dosis toegediend in het 4 leerjaar in plaats van het 5 leerjaar. Dit betekent dat gedurende 1 schooljaar (2023-2024) beide groepen een dosis zullen aangeboden krijgen (situatie op 01/01/2024).

Enkel voor jongeren die niet als zuigeling werden gevaccineerd tegen hepatitis B, wordt het vaccin Engerix-B 20® ter beschikking gesteld door de Gemeenschappen; het schema bestaat uit 2 doses (zie 12.1.1.7).

**Tabel 12b. Vaccinaties bij volwassenen: vaccins gratis aangeboden door de gemeenschappen (situatie op 1 januari 2024)**

	Vlaamse Gemeenschap: vaccins en doelgroepen	Federatie Wallonië-Brussel: vaccins en doelgroepen
difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en <i>Bordetella pertussis</i> -antigenen)	Boostrix® <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32) en cocoonvaccinatie</li> <li>• Personen die werken met kleine kinderen</li> </ul>	Boostrix® <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32)</li> <li>• Herhalingsinenting tot de leeftijd van 20 jaar</li> <li>• Inhaalvaccinatie van</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alle indicaties voor primovaccinatie of herhalingsvaccinatie om de 10 jaar tegen difterie, tetanus en kinkhoest bij adolescenten en volwassenen</li> </ul>	studenten niet-universitair hoger onderwijs
polio	Imovax Polio® Asielzoekers en personen die uit landen komen waar polio circuleert, zie <i>Wanda voor artsen (Polio)</i>	/
influenzavaccin	Vaxigrip Tetra® Bewoners van erkende zorginstellingen (bv. Woonzorgcentra)	/
mazelen, bof, rubella	M.M.R. VaxPro® - Inhaalvaccinatie van personen geboren na 1970 die geen twee dosissen kregen	M.M.R. VaxPro® <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhaalvaccinatie van personen tot de leeftijd van 20 jaar die geen twee doses kregen</li> <li>Inhaalvaccinatie van studenten niet-universitair hoger onderwijs</li> </ul>

Vaccins online bestellen via Vaccinnet ([www.vaccinnet.be](http://www.vaccinnet.be)). Bij problemen: e-mail naar [vaccinnet@vlaanderen.be](mailto:vaccinnet@vlaanderen.be). Registratie van elke vaccinatie in Vaccinnet is verplicht. Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de Vlaamse Gemeenschap, zie *website Vlaamse gemeenschap*.

Vaccins liefst online bestellen via <https://www.e-vax.be>; bij problemen: e-mail naar [support@e-vax.be](mailto:support@e-vax.be). Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de Franse Gemeenschap, zie *website Franse Gemeenschap*.

## Plaatsbepaling

- Vaccins worden toegediend voor actieve immunisatie.
  - Het contact met het antigeen uit het vaccin leidt meestal tot een humoraal immuunantwoord (meting door antilichaambepaling) en een cellulair immuunantwoord (moeilijk te meten).
  - Het toegediende antigeen is een levende, verzwakte ziekteverwekker (virus of bacterie), een geïnactiveerd (dood) organisme of bestanddelen ervan (bv. antigeenextracten), een biosynthetisch bekomen antigeen of een geïnactiveerd exotoxine (anatoxine). In bepaalde COVID-19-vaccins coderen mRNA-strengen voor het antigeen of wordt de gensequentie voor het antigeen toegediend via een vector.
  - Adjuvantia worden soms toegevoegd om het immuunantwoord te verhogen.
- Graad van bescherming
  - De duur van de immuniteit en dus van bescherming na toediening van een vaccin is wisselend.
  - De graad van bescherming kan slechts ten dele geëvalueerd worden door het bepalen van de antilichaamtiter; de klinische significantie van de antilichaamtiter is niet altijd duidelijk.
- Basisvaccinaties en het basisvaccinatieschema
  - De Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt een aantal basisvaccinaties aan, op basis van medische en epidemiologische argumenten: zie *Advies 9606, 2021. Tabel 12a*. toont het basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten. Dit betekent niet noodzakelijk dat deze vaccinaties opgenomen zijn in de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen. De vaccins





die gratis worden aangeboden door de gemeenschappen worden eveneens vermeld in *Tabel 12a.*

- Wanneer er geen (volledige) vaccinatie uitgevoerd was, zijn meestal inhaalvaccinaties mogelijk en wenselijk; zie de fiche "Inhaalvaccinatie" van de Hoge Gezondheidsraad: *Advies 9111 (2013)*.
- De Wereldgezondheidsorganisatie beoogt wereldwijd de eradicatie van polio en een sterke daling van het aantal baarmoederhalskankers en hepatitisinfecties, evenals de stop van de endemische verspreiding van mazelen en rubella (bv. in Europa). Vaccinatie tegen polio (verplicht in België), tegen mazelen en rubella, tegen hepatitis B en tegen humaan papillomavirus (HPV) is een van de sleutelstrategieën om deze doelen te bereiken. Dit vereist een jarenlange hoge vaccinatiegraad in de bevolking. Terwijl het poliovirus nog slechts in een beperkt aantal landen circuleert, is de circulatie van mazelen- en rubellavirussen nog veel wijder verspreid.
- Verplichte vaccinaties in België: de enige wettelijk verplichte vaccinatie bij kinderen is de primovaccinatie tegen polio. Verder zijn er twee inentingen die door de werkgever verplicht kunnen worden bij werknemers in specifieke hoogrisico-sectoren: het vaccin tegen tetanus en het vaccin tegen hepatitis B.
- Terugbetaling en verdeling van vaccins
  - RIZIV-terugbetaling: voor een aantal vaccins is er terugbetaling voorzien door het RIZIV, soms enkel bij bepaalde groepen (klik op het symbool **b**<sup>1</sup> voor de terugbetalingsmodaliteiten).
  - Vaccins verstrekt via de gemeenschappen
    - De vaccins voor de basisvaccinatie van zuigelingen, kinderen en adolescenten (*zie Tabel 12a. in 12.1.*) worden gratis verstrekt door de Vlaamse Gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel, met uitzondering van het rotavirusvaccin. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten. Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de gemeenschappen en de doelgroepen is te vinden via *website Vlaamse gemeenschap* en *website Franse Gemeenschap*.
    - Een aantal vaccins wordt via dezelfde kanalen gratis verstrekt voor bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b. in 12.1.*
  - Terugbetaling in kader van reizen: de vaccins gebruikt in het kader van reisgeneeskunde worden niet terugbetaald, tenzij het vaccin tegen rabiës.
  - Een aantal vaccins wordt bij risicoberoepen volledig terugbetaald via het Federaal agentschap voor beroepsrisico's. Details zijn terug te vinden via de *website van Fedris*.
  - Het vaccin tegen gele koorts mag enkel toegediend worden door artsen verbonden aan een erkend centrum (*zie Wanda voor artsen (Travel clinics / yellow fever vaccination centres)*).
- Er zijn een aantal instanties in België die op hun website adviezen en nuttige informatie over vaccinaties geven.
  - De Hoge Gezondheidsraad (HGR): [www.health.belgium.be/nl/vaccinatie](http://www.health.belgium.be/nl/vaccinatie). De HGR geeft aanbevelingen over vaccinatie, op basis van medische en epidemiologische argumenten. De HGR houdt geen rekening met de kostprijs van vaccinatie en doet dus geen kosten-baten-afweging. Bij de vaccins worden in het Repertorium de adviezen van de HGR verkort weergegeven. Het BCFI geeft in zijn plaatsbepaling aanvullingen omtrent kracht van bewijs, de te verwachten winst in bepaalde groepen of de risico-batenverhouding.
  - Het Instituut voor Tropische Geneeskunde, met o.a. de richtlijnen in verband met reizigersvaccinatie: *Wanda voor artsen* (informatie enkel in het Engels) en *Wanda voor reizigers* (informatie in Nederlands, Frans en Engels).
  - Het departement "Zorg" van Vlaanderen: voor de vaccinatoren: *Infectieziekten en vaccinaties &gt; Vaccinaties* en [www.vaccinnet.be](http://www.vaccinnet.be); voor het publiek: [www.laatjevaccineren.be](http://www.laatjevaccineren.be)
  - Het vaccinatieprogramma van de Federatie Wallonië-Brussel: voor de vaccinatoren <https://www.e-vax.be>; voor het publiek [www.vaccination-info.be](http://www.vaccination-info.be)

## Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie*



rubriek “Bijzondere voorzorgen”).

- Voor de **levende verzwakte vaccins** ook:
  - Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 12.1.)
  - Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1.).

## Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - **Niet-levende vaccins** kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind (bv. vaccinatie tegen gele koorts in hoogrisicogebieden). **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren met een levend vaccin vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
  - Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor...) werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden [*HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
  - Een aantal vaccinaties worden door de Hoge Gezondheidsraad expliciet aanbevolen tijdens de zwangerschap (*Advies HGR 8754, 2020*):
    - influenzavaccinatie, ongeacht het zwangerschapstrimester (zie 12.1.1.5.);
    - kinkhoestvaccinatie voor alle zwangere vrouwen tijdens elke zwangerschap tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap (zie 12.1.2.3.);
    - vaccinatie tegen COVID-19, ongeacht het zwangerschapstrimester, met gebruik van een mRNA-vaccin (zie *Advies HGR 9622, 2021*, en 12.1.1.16.);
    - tetanus-primovaccinatie indien geen eerdere vaccinatie (zie 12.1.2.1.).
- **Borstvoeding**
  - **Niet-levende vaccins** kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.
  - **Levende verzwakte vaccins**
    - Wanneer de moeder geen of onvoldoende antistoffen tegen rubella heeft, kan zij gevaccineerd worden met het **vaccin tegen bof-mazelen-rubella** tijdens de periode van borstvoeding (ook dadelijk na de bevalling). Heel zelden zijn milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
    - Vaccinatie met het **gele koorts-vaccin** wordt tijdens de periode van borstvoeding best **vermeden** of borstvoeding wordt best onderbroken tot 2 weken na de toediening van het vaccin, zeker bij zuigelingen jonger dan 9 maanden. Bij reizen naar een endemisch gebied moet een individuele afweging worden gemaakt (zie 12.1.1.13.).
    - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

## Interacties

- Verschillende vaccins mogen gelijktijdig toegediend worden, maar bij voorkeur op verschillende injectieplaatsen (om monitoring van lokale reacties toe te laten). Levende vaccins moeten ofwel op hetzelfde moment (maar in een ander lidmaat) ofwel met een interval van minstens 4 weken toegediend



worden, dit in verband met mogelijke negatieve interferentie op de immunorespons. Volgens experts worden gele-koortsvaccin en bof-mazelen-rubella-vaccin bij voorkeur met een interval van minimum 4 weken toegediend (indien niet haalbaar mogen ze toch gelijktijdig - maar in een ander lidmaat - toegediend worden).

- Wanneer in de laatste drie maanden immunoglobulinen toegediend werden, kan de vaccinatie met levende verzwakte vaccins minder doeltreffend zijn, en kan het wenselijk zijn een vaccinatie uit te stellen.

## Bijzondere voorzorgen

- De meeste vaccins en eventuele oplosvloeistoffen moeten bewaard worden bij een temperatuur tussen +2 en +8 °C en in het donker. Bepaalde COVID-vaccins moeten bevroren bewaard blijven, met strikte eisen over hoe te transporteren en te ontdooien. Niet optimale bewaring kan de immunogeniteit verminderen. De tijd tussen reconstitutie en toediening zo kort mogelijk houden.
- In geval van acute ziekte of koorts (> 38,5° C) wordt vaccinatie meestal uitgesteld, ook al is er geen bewijs van extra risico of verminderde werkzaamheid.
- **Allergie en vaccinaties**
  - Een atopische constitutie op zich is geen contra-indicatie voor vaccinatie.
  - **Enkel een voorgeschiedenis van anafylactische reactie bij een vorige toediening van het vaccin of op een bepaalde component van het vaccin is een contra-indicatie voor vaccinatie.**
  - Veiligheidshalve houdt men patiënten 15 minuten onder toezicht na een ambulante vaccinatie. Personen met verhoogd risico maar zonder voorgeschiedenis van anafylaxie, worden best gevaccineerd in ziekenhuismilieu.
  - Voor informatie over preventie en aanpak van anafylactische shock bij de vaccinatie van kinderen en volwassenen, zie “Behandeling van anafylactische reacties” in *Inl.7.3., Folia april 2013* en *Folia april 2014* en het advies van de Hoge Gezondheidsraad “Preventie en aanpak van anafylactische shock bij vaccinatie van kinderen” (*HGR 8802, 2012*).
  - De vaccins bereid uit virussen gekweekt op cellen van kippenembryo's kunnen **kippenei-eiwitten** bevatten: dit wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium (gele-koortsvaccin, influenzavaccins). Personen allergisch aan eieren kunnen evenwel veilig worden gevaccineerd met het influenzavaccin omdat de hoeveelheden eiwit in de vaccins zeer klein zijn. Bij personen bij wie vroeger anafylactische reacties op eieren zijn opgetreden, raadt men wel aan het vaccin toe te dienen in het ziekenhuis. Voor het gele-koortsvaccin is ziekenhuisvaccinatie aangeraden bij bewezen ei-allergie. Vaccins bereid via kweek op culturen van fibroblasten van kippen (bv. de vaccins tegen mazelen-bof-rubella) bevatten verwaarloosbare hoeveelheden eiwit die niet leiden tot anafylactische reacties; daarom wordt bij deze vaccins de aanwezigheid van kippenei-eiwit niet vermeld.
  - Vele vaccins bevatten **sporen van antibiotica** (gentamicine, kanamycine, neomycine, polymyxine B of streptomycine). Sommige vaccins bevatten ook gelatine of gist, of latex in de naaldbeschermer of stamper. Deze kunnen allergische reacties uitlokken. Hun aanwezigheid wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium.
  - **Additieven zoals adjuvantia en aluminium** kunnen soms hevige lokale reacties uitlokken, maar dit zijn geen allergische reacties. Hun aanwezigheid wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium.
- **Immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie**
  - Zie advies van de Hoge Gezondheidsraad (*Advies 9158, 2019*). De aandachtspunten uit het Advies werden besproken in Folia maart 2021. De beslissing om deze patiënten te vaccineren en alle modaliteiten errond behoren vaak tot het domein van de specialist.
  - Immunosuppressiva (o.a. corticosteroiden in hoge dosis) kunnen leiden tot een verminderd immuunantwoord.
  - Bij voorkeur en indien mogelijk vaccinaties uitvoeren vóór de start van de immunosuppressie: levende verzwakte vaccins minstens 4 weken ervoor; niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor.
  - Levende verzwakte vaccins



- Vaccinatie met levende verzwakte vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten met immunodeficiëntie of immunosuppressie (o.a. hypo- of agammaglobulinemie, leukemie of lymfoom; behandeling met immunosuppressiva, corticosteroïden in hoge doses ( $\geq 10$  mg prednison of equivalent) gedurende  $\geq 14$  dagen, antitumorale middelen of uitgebreide radiotherapie; niet-gecontroleerde HIV-besmetting): er is een risico van replicatie van het vaccinvirus, met risico van invasieve infectie.
- Na stoppen van immuunsuppressieve geneesmiddelen mogen levende verzwakte vaccins niet dadelijk toegediend worden: er moet meerdere weken tot maanden gewacht worden, afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel en van de duur van het immuunsuppressief effect: zie *Advies HGR* voor details.
- Niet-levende vaccins: vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- Er is geen enkel bewijs dat vaccinaties een trigger zijn voor het verslechteren van chronische immuungemedieerde aandoeningen of het uitlokken van exacerbaties. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om, indien mogelijk, niet te vaccineren in de acute fase van een exacerbatie van een chronische immuungemedieerde aandoening.
- Er bestaat geen bewijs van een oorzakelijk verband tussen vaccinatie en het ontstaan van multiple sclerose. De huidige gegevens tonen evenmin een effect van vaccinatie op het optreden van een nieuwe opstoot.
- Na uitgebreid wetenschappelijk onderzoek zijn er geen argumenten voor een oorzakelijk verband tussen vaccinatie en autisme.

## Toediening en posologie

- Het basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten wordt vermeld in *Tabel 12a*.
- Wanneer er geen (volledige) vaccinatie uitgevoerd was, zijn meestal inhaalvaccinaties mogelijk en wenselijk; zie de fiche "Inhaalvaccinatie" van de Hoge Gezondheidsraad: *Advies 9111 (2013)*.
- Een niet-afgewerkt vaccinatieschema dient in principe niet te worden herstart. Het schema kan worden voortgezet vanaf het punt waar men met de vaccinatierreeks gestopt is, ongeacht de tijd die verstreken is sinds de laatst toegediende dosis.
- Om een voldoende immuunrespons te krijgen op het vaccin is het belangrijk de aangegeven intervallen en de minimumleeftijd te respecteren.
- Toedieningsweg
  - De injecteerbare vaccins worden in principe intramusculair toegediend; sommige vaccins kunnen ook subcutaan toegediend worden; het vaccin tegen tuberculose wordt intradermaal gegeven en ook voor het vaccin tegen rabiës bestaat er een schema voor intradermale toediening. De vaccins die aluminium of sommige andere adjuvantia bevatten, mogen in principe niet subcutaan toegediend worden.
  - Bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia) wordt intramusculaire toediening vaak vermeden (risico van hematomen), en kunnen sommige vaccins daarom subcutaan toegediend worden. Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq 23$  of diameter  $\leq 0,6$  mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).
  - Intravasculaire toediening moet ten stelligste vermeden worden.
- Toedieningsplaats
  - Intramusculaire injectie gebeurt bij kinderen jonger dan één jaar bij voorkeur ter hoogte van de anterolaterale zijde van de dij. Bij kinderen ouder dan één jaar, bij adolescenten en bij volwassenen gebeurt deze bij voorkeur in de bovenarm (*musculus deltoideus*).
  - Subcutane injectie gebeurt bij kinderen jonger dan één jaar gewoonlijk in de dij. Bij kinderen ouder dan één jaar, bij adolescenten en bij volwassenen gebeurt dit bij voorkeur in de dorsale zijde van de



bovenarm, met name ter hoogte van de triceps-regio.

### 12.1.1. Antivirale vaccins

Antivirale vaccins bevatten levende (verzwakte) virussen, geïnactiveerde virussen, antigeenextracten van virussen, biogenetisch bekomen antigenen of de genetische code voor de aanmaak van het antigen.

#### 12.1.1.1. Vaccin tegen poliomyelitis

Het beschikbare vaccin is een injecteerbaar, geïnactiveerd vaccin met antigenen van de 3 poliovirustypes (types 1, 2 en 3).

Er zijn ook gecombineerde vaccins met de antigenen van de 3 poliovirustypes: zie 12.1.3.4., 12.1.3.5., 12.1.3.6. en 12.1.3.7.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Vaccinatie tegen polio vóór de leeftijd van 18 maanden is de enige verplichte vaccinatie in België. Met de systematische vaccinatie tegen polio wordt de eradicatie van polio beoogd.
- Bij immigranten en vluchtelingen uit risicogebieden en bij reizigers naar risicogebieden is poliovaccinatie in sommige gevallen aangewezen (zie rubriek "Toediening en dosering").
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - Imovax Polio® wordt in de Vlaamse Gemeenschap gratis ter beschikking gesteld voor primovaccinatie van kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen combinatievaccin gevaccineerd kunnen worden: zie tabel 12a. Imovax Polio® wordt in de Federatie Wallonië-Brussel sinds 1 september 2023 enkel gratis aangeboden in de ONE raadgevingen.
  - In de Vlaamse gemeenschap wordt Imovax Polio® ook gratis ter beschikking gesteld voor asielzoekers en personen die uit landen komen waar polio circuleert (zie tabel 12b).

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen polio is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Imovax Polio®: actieve immunisatie tegen polio bij zuigelingen, kinderen en volwassenen (primovaccinatie en herhalingsinectingen).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een polio-component, zie
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.6.
  - 12.1.3.7.

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

#### Ongewenste effecten

- Zie 12.1.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinecting met



het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie *Folia juli 2012*].

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie van kinderen vóór de leeftijd van 5 maanden
  - Primovaccinatie van kinderen (met gebruik van het hexavalente vaccin, vanaf de leeftijd van 8 weken, 4 doses in totaal) zie *Tabel 12a. in 12.1.*
  - Primovaccinatie van kinderen met het vaccin tegen polio alleen (vanaf de leeftijd van 8 weken, drie doses in totaal): de eerste twee doses met 8 weken interval in het eerste levensjaar; de derde dosis in het tweede levensjaar (vóór de leeftijd van 18 maanden), minstens 6 maanden na de tweede dosis.
  - Een herhalingsinenting op de leeftijd van 5 à 7 jaar is aangewezen.
- Primovaccinatie van kinderen vanaf de leeftijd van 5 maanden: een inhaalvaccinatieschema moet worden toegepast: zie Advies HGR inhaalvaccinatie (*Advies 9111, 2013*).
- Poliovaccinatie bij adolescenten en volwassenen die recent emigreerden uit risicogebieden of reizigers naar risicogebieden:
  - Voor details in verband met reizigers naar risicogebieden (Afrika, Azië): zie *Wanda voor artsen (Polio)*.
  - Indien ooit volledig werd gevaccineerd, geeft een eenmalige extra dosis (eventueel met een gecombineerd vaccin), vanaf de leeftijd van 16 jaar en minstens 10 jaar na de laatste dosis, levenslange bescherming.
  - Indien geen basisvaccinatie gebeurde of bij onbekende vaccinatiestatus moet het volledige schema worden uitgevoerd: 2 inentingen met een interval van 8 weken, gevolgd door een derde inenting 6 maanden later.
  - Bij onvolledige basisvaccinatie: bijkomende dosis/doses zodat in totaal 3 doses werden toegediend (onafhankelijk van het moment waarop de eerste dosis/doses werd(en) toegediend).

### 12.1.1.2. Vaccin tegen mazelen

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Het monovalente vaccin tegen mazelen is in België niet meer gecommmercialiseerd.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1. en 12.1.3.2.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Met de systematische vaccinatie tegen mazelen van zuigelingen en kinderen wordt de eliminatie van mazelen beoogd.
- De vaccinatie tegen mazelen heeft tot doel de preventie van de ernstige verwickelingen van mazelen: encefalitis (1 geval op 1.000) of bacteriële superinfecties (otitis, pneumonie).
- Twee doses van het vaccin geven bij > 95% van de gevaccineerden langdurige (waarschijnlijk levenslange) bescherming tegen mazelen.
- Om mazelenepidemieën te voorkomen is een zeer hoge vaccinatiegraad (> 95% van de bevolking) nodig; dit is enkel te bereiken met een basisvaccinatie met 2 doses.
- Voor de primovaccinatie van kinderen is de eerste dosis voorzien op de leeftijd van 12 maanden. Soms worden kinderen reeds tussen 6 en 12 maanden “voorlopig” gevaccineerd: in geval van een mazelenepidemie bij kinderen die in een instelling leven of een verhoogd risico lopen van besmetting (bv. reis in een land waar mazelen frequent voorkomen) of van complicaties (bv. kinderen met mucoviscidose, cardiale aandoeningen). Bij deze kinderen moet vanaf de leeftijd van 12 maanden nog een volledige inenting gebeuren (zie rubriek “Toediening en dosering”).
- Bij volwassenen geboren na 1970 die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet (volledig) tegen



gevaccineerd zijn, is vaccinatie tegen mazelen aanbevolen [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*]. Omdat vóór 1970 mazelen endemisch was in België, worden personen geboren vóór 1970 als immuun beschouwd.

- Post-expositie profylaxe: bij personen die niet of onvolledig gevaccineerd zijn tegen mazelen en die in contact komen met een besmette persoon, kan vaccinatie binnen de 72 uur gedeeltelijke bescherming bieden.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, zie 12.1.3.1.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, zie 12.1.3.2.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag vertoont [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9158 (2019) IC-patiënten en vaccinatie*].
- Reizen (zie *Folia mei 2019* en Wanda voor artsen *Measles, mumps, rubella*):
  - Zeker in geval van reizen naar risicogebieden, is het belangrijk de mazelen-vaccinatiestatus na te kijken en te vervolledigen.
  - Kinderen die reizen naar een land met hoog risico [zie Wanda voor artsen *Measles vaccination – early administration*]:
    - kinderen jonger dan 12 maanden: vervroegde vaccinatie wordt aanbevolen (met nadien de gewone volledige basisvaccinatie);
    - kinderen vanaf 12 maanden oud: er wordt aangeraden om de tweede dosis toe te dienen vóór de reis, ook al is dat vroeger dan wat voorzien is volgens het basisvaccinatieschema.

### **Advies Hoge Gezondheidsraad**

- Vaccinatie tegen mazelen is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.

### **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- Zie 12.1.3.1.

### **Toediening en posologie**

- Zie 12.1.3.1.

#### **12.1.1.3. Vaccin tegen bof**

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Het monovalente vaccin tegen bof is in België niet meer gecommmercialiseerd.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

### **Plaatsbepaling**

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1..
- De vaccinatie tegen bof heeft tot doel verwikkelingen tegen te gaan zoals pancreatitis, meningitis, doofheid (mogelijk definitief), postpubertaire orchitis (met geringe kans op blijvende steriliteit) en ontsteking van de ovaria.
- De bofcomponent in het vaccin tegen bof-mazelen-rubella is de minst doeltreffende van de drie componenten. De affiniteit van de opgewekte antistoffen is niet voor alle bofstammen even groot, en de bescherming neemt wat af met de jaren. Volgens sommige gegevens wordt na volledige basisvaccinatie slechts bij 80 à 90% van de gevaccineerden adequate immuniteit tegen bof opgewekt. Een hoge vaccinatiegraad (90 à 92%) met twee inentingen is nodig om circulatie van bof binnen een populatie met frequente onderlinge contacten tegen te gaan.





- Vaccinatie na contact met het natuurlijke bofvirus geeft geen bijkomende bescherming.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, zie 12.1.3.1.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, zie 12.1.3.2.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

### **Advies Hoge Gezondheidsraad**

- Vaccinatie tegen bof is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.

### **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- Zie 12.1.3.1.

### **Toediening en posologie**

- Zie 12.1.3.1.

#### **12.1.1.4. Vaccin tegen rubella**

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Het monovalente vaccin tegen rubella is in België niet meer gecommmercialiseerd.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella wordt besproken in 12.1.3.2.

### **Plaatsbepaling**

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1..
- Met de systematische vaccinatie tegen rubella van zuigelingen en kinderen wordt de eliminatie van rubella beoogd.
- De vaccinatie tegen rubella heeft tot doel de preventie van de congenitale afwijkingen en de vertraagde ontwikkeling bij kinderen in geval van besmetting van de moeder tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (congenitaal rubellasyndroom).
- Systematische titerbepaling (IgG) voor rubella is enkel zinvol bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Bij vrouwen met zwangerschapswens die niet gevaccineerd zijn en geen antistoffen tegen rubella hebben, wordt vaccinatie aanbevolen [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*]. Vaccinatie tegen rubella is ook aanbevolen onmiddellijk na de bevalling bij vrouwen die geen rubella-antilichamen hebben; ook wanneer de vrouw borstvoeding geeft, kan gevaccineerd worden (tenzij het een zuigeling met verminderde afweer betreft).
- Bij 98 tot 100% van de gevaccineerde kinderen wordt na de volledige basisvaccinatie, seroconversie verkregen.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, zie 12.1.3.1.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, zie 12.1.3.2.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

### **Advies Hoge Gezondheidsraad**

- Vaccinatie tegen rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).
- Vaccinatie is aanbevolen bij volwassenen bij wie de vaccinatie niet op kinderleeftijd werd uitgevoerd, zeker bij vrouwen in de vruchtbare periode die geen rubella-antilichamen hebben. De anamnese van een mogelijk vroeger doorgemaakte rubella volstaat niet [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*].





## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.

## Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Zie 12.1.3.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.3.1.

### 12.1.1.5. Vaccin tegen influenza

Voor het seizoen 2023-2024 zijn volgende tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten) beschikbaar:

- de “standaardgedoseerde” vaccins  $\alpha$ -RIX-Tetra<sup>®</sup>, Vaxigrip Tetra<sup>®</sup> en Inluvac Tetra<sup>®</sup> (met 15  $\mu$ g antigeen per influenzastam);
- het “hooggedoseerd” vaccin Efluelda<sup>®</sup> (met 60  $\mu$ g antigeen per influenzastam).

Het zijn allemaal “geïnactiveerde” injecteerbare vaccins.

De vaccins tegen influenza bevatten de twee membraan glycoproteïnen van de influenza A- en influenza B-virussen: hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Bij de mens bestaan voor influenza A drie belangrijke subtypes van het H-antigeen (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> en H<sub>3</sub>) en twee subtypes van het N-antigeen (N<sub>1</sub> en N<sub>2</sub>). De wijzigingen van de H- en/of N-antigenen zijn radicaal (*shift*) of, wat vaker voorkomt, mineur (*drift*).

De samenstelling van de vaccins wordt jaarlijks aangepast volgens de voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie. Elk jaar verschijnt in de Folia van augustus de lijst van de vaccins, aangepast aan het volgende winterseizoen.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor een bespreking van de influenzavaccins en de middelen tegen influenza, zie de jaarlijkse bijdrage in de Folia van augustus of september.
- De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt de systematische vaccinatie van een aantal prioritaire doelgroepen sterk aan. Het gaat vooral om personen met verhoogd risico van complicaties: bv. personen met onderliggend lijden, immuuncompromitteerde personen, zwangere vrouwen, personen vanaf 65 jaar: zie rubrieken “Advies Hoge Gezondheidsraad” en “Zwangerschap en borstvoeding”. Gezondheidsinstanties bakenen risicogroepen vooral af op basis van consensus, waarbij pragmatische elementen dikwijls een belangrijke rol spelen.
- De huidig beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting (bv. in een meta-analyse daling van het risico bij ouderen van 6% naar 2,4%). Hun globaal effect is bescheiden, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de beperkte kwaliteit van de studiegegevens onduidelijk. [Zie Folia augustus 2020 en WOREL-aanbeveling “Preventie van influenza in de huisartspraktijk”, 2018].
- Het hooggedoseerde vaccin is volgens de SKP slechts te gebruiken vanaf de leeftijd van 60 jaar. De studiegegevens tonen voor het hooggedoseerde vaccin een beperkte winst in termen van optreden van symptomatische influenza ten opzichte van een standaardgedoseerd vaccin. Of deze winst zich vertaalt in een daling van het risico van ernstige influenzacomplicaties is op dit ogenblik onzeker wegens te weinig degelijke en overtuigende studies. Het hooggedoseerde vaccin geeft meer ongewenste effecten en is duurder dan de standaardgedoseerde vaccins (voor patiënt en maatschappij). [Zie Folia maart 2022 en Folia augustus 2022].
- De Hoge Gezondheidsraad geeft in haar advies geen voorkeur aan een bepaald influenzavaccin.



- Er wordt algemeen aangenomen dat een goede hand-, nies- en hoesthygiëne belangrijk zijn om verspreiding van het influenzavirus te beperken, maar de onderbouwing hiervan is zeer beperkt. De onderbouwing voor het dragen van mondmaskers is niet eenduidig.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024]
  - De standaardgedoseerde vaccins worden terugbetaald (categorie b) voor onder andere de groepen met hoog risico van complicaties bij wie de HGR vaccinatie sterk aanbeveelt, en voor gezonde 50- tot 65-jarigen bij wie de HGR vaccinatie op individuele basis aanbeveelt (klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).
  - Het hooggedoseerde vaccin wordt enkel terugbetaald (categorie b) als het wordt voorgeschreven door een arts en ofwel gebruikt wordt bij personen  $\geq 65$  jaar die verblijven in de residentiële zorg (bv. woonzorgcentra, centra voor herstelverblijf) of in een andere vorm van instelling ofwel gebruikt wordt bij personen  $\geq 75$  jaar die niet in een (zorg)instelling verblijven (klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).
  - Voor de standaardgedoseerde vaccins volstaat de vermelding “derdebetalersregeling van toepassing” om terugbetaling te verkrijgen.
  - In de Vlaamse Gemeenschap wordt influenzavaccinatie gratis aangeboden voor bewoners van erkende zorginstellingen (zie *Tabel 12b*).
- Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker één van de drie standaardgedoseerde vaccins ( $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra®) afleveren; dit geldt niet voor het hooggedoseerde vaccin (Efluelda®) [communicatie met RIZIV]. Zoals voor de vorige seizoenen mag de apotheker ook voor het seizoen 2023-2024 zelf een voorschrift opmaken voor een influenzavaccin.
- Oseltamivir en baloxavir, die slechts een zeer beperkte plaats hebben in de preventie en behandeling van influenza (zie 11.4.2.), wijzigen de aanbevelingen inzake vaccinatie niet.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Advies HGR seizoen 2023-2024: *Advies 9767 (juni 2023)*.
- De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie tegen influenza sterk aan bij volgende doelgroepen (zelfde prioriteit voor de 3 groepen):
  - Groep 1: personen met risico van complicaties bij influenza (“hoogrisicopersonen”), d.w.z.
    - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden met
      - een chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen (inclusief ernstig astma), hart (uitgezonderd hypertensie), lever of nieren
      - een metabole aandoening (inclusief diabetes)
      - een neuromusculaire aandoening
      - immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd)
      - BMI  $\geq 40$  [n.v.d.r.: vroeger: BMI  $> 35$ ]
    - personen vanaf 65 jaar;
    - personen die in een instelling verblijven;
    - zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap [zie daarover ook *Folia augustus 2018*];
    - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
  - Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen [zie ook *Folia augustus 2017*]. Zie *blz 10 van het Advies van de HGR* voor een omschrijving van deze groep.
  - Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoovaccinatiestrategie) als
    - de risicopersonen van groep 1;
    - kinderen jonger dan 6 maanden waarvan de moeder geen griepvaccin heeft gekregen tijdens de zwangerschap [n.v.d.r.: vroeger: *kinderen jonger dan 6 maanden*].
- De HGR beveelt systematische vaccinatie van gezonde volwassenen tussen 18 en 65 jaar niet aan. De



HGR verwijst daarbij naar de *aanbeveling van ebpracticenet "Preventie van influenza in de huisartspraktijk. Herziening."* (2018). De HGR beveelt aan om personen tussen 50 en 65 jaar die niet behoren tot bovenvermelde doelgroepen enkel te vaccineren "op individuele basis", met bijzondere aandacht voor de aanwezigheid van factoren zoals roken, excessief drinken en/of overgewicht (BMI  $\geq$  25).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Standaardgedoseerde influenzavaccins: actieve immunisatie tegen griep veroorzaakt door het influenzavirus bij volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden.
- Hooggedoseerd influenzavaccin: actieve immunisatie tegen griep veroorzaakt door het influenzavirus bij personen  $\geq$  60 jaar.

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

## Ongewenste effecten

- Koorts, hoofdpijn, myalgieën.
- Allergische reacties zoals urticaria, rash.
- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Met het hooggedoseerde vaccin zijn lokale en systemische (spierpijn, malaise, hoofdpijn) effecten iets frequenter dan met de standaardgedoseerde vaccins.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - *Zie 12.1. en Folia november 2013, Folia augustus 2018 en Folia augustus 2021.*
  - Influenzavaccinatie wordt door de Hoge Gezondheidsraad expliciet aanbevolen voor alle vrouwen die tijdens de griepperiode zwanger zijn.
  - De beschikbare gegevens tonen geen risico's van de vaccinatie (in eender welk trimester) voor het ongeboren kind.
  - De grootte van de gezondheidswinst van vaccinatie bij gezonde zwangere vrouwen staat niet vast, maar het risico op influenzacomplicaties bij de zwangere vrouw zou groter zijn dan buiten het kader van zwangerschap. Wanneer de vrouw tijdens de zwangerschap gevaccineerd is, wordt de baby geboren met antistoffen tegen influenza, wat voor een gedeeltelijke bescherming zorgt in de eerste levensmaanden.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De HGR raadt aan om te vaccineren vanaf midden oktober.
- Influenzavaccins worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Efluelda® kan eventueel subcutaan worden toegediend. Voor Inluvac Tetra® en Vaxigrip Tetra® is volgens de SKP's subcutane toediening te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq$  23 of diameter  $\leq$  0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).
- Bij kinderen jonger dan 6 maanden is vaccinatie tegen influenza niet aangewezen gezien het geringe immuunantwoord. Zij kunnen deels beschermd worden door de moeder tijdens de zwangerschap te



vaccineren (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

- Eén dosis volstaat. Alleen bij kinderen jonger dan 9 jaar die nooit tevoren werden gevaccineerd en bij wie vaccinatie gewenst is (zie rubriek “Plaatsbepaling”), worden twee injecties, met een interval van minstens één maand, aanbevolen (tweede injectie bij voorkeur vóór december).
- De “standaardgedoseerde” vaccins ( $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra® en Influvac Tetra®) kunnen alle drie gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden (SKP). Het hooggedoseerde vaccin (Efluelda®) kan enkel gebruikt worden vanaf de leeftijd van 60 jaar (SKP).

### 12.1.1.5.1. Vaccins winter 2023-2024

Zie Folia september 2023.

### 12.1.1.6. Vaccin tegen hepatitis A

Het vaccin tegen hepatitis A bevat geïnactiveerd virus.

Een gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt besproken in 12.1.3.8.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie tegen hepatitis A aan bij een aantal risicogroepen, bijvoorbeeld bepaalde reizigers (zie verder), personen die beroepshalve in contact komen met afvalwater of feces en mannen die seks hebben met mannen [zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”].
- Post-expositie profylaxe: vaccinatie binnen de 2 weken na contact met een index-patiënt kan bescherming bieden. Voor de aanbevelingen in Vlaanderen, zie *Richtlijn Infectieziektebestrijding Vlaanderen – hepatitis A*; voor de aanbevelingen in Brussel en Wallonië, zie *fiche MATRA*. Het vaccin wekt zeer vlug antilichamen op en de incubatietijd van hepatitis A is vrij lang. Voor deze indicatie is de hoeveelheid hepatitis A-antigeen in het gecombineerd vaccin te laag.
- De immuniteit na toediening van twee doses van het monovalente vaccin, houdt minstens 25 jaar aan. Na het toedienen van de eerste dosis van het monovalent vaccin, is er reeds een tijdelijke bescherming (nagenoeg 100% gedurende 1 jaar).
- Hepatitis A-infectie geeft levenslange immuniteit, en bij aanwezigheid van hepatitis A-antilichamen is vaccinatie overbodig. Bij personen opgegroeid in endemische landen en bij personen geboren vóór 1950 kan het nuttig zijn de antilichamen te bepalen alvorens te vaccineren [*Wanda voor artsen (Hepatitis A)*].
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen hepatitis A+hepatitis B, zie 12.1.3.8.
- Reizen: vaccinatie wordt sterk aanbevolen bij reizen naar risicogebieden [zie rubriek “Toediening en dosering”, zie Folia mei 2019 en *Wanda voor artsen (Hepatitis A)*].
- Terugbetaling [situatie op 01/01/2024]
  - Het vaccin tegen hepatitis A wordt door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's terugbetaald voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico (zie *website Fedris*).

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie aan bij volgende groepen (Advies 8815, 2013, volwassenen, klik *hier*).
  - Reizigers naar endemische gebieden.
  - Mannen die seks hebben met mannen (MSM).
  - Kandidaten voor een levertransplantatie.
  - Patiënten met chronisch leverlijden (waaronder hepatitis B- en C-patiënten).
  - Hemofiliepatiënten.
  - Personen in contact met een hepatitis A-patiënt.
  - Personeel en residenten van instellingen voor mensen met verstandelijke beperking.
  - Kinderen en adolescenten van immigranten die naar hun land van herkomst gaan indien hepatitis A daar endemisch is [zie Folia april 2009].



- Personen werkzaam in de voedselketen.
- Personen die in nauw contact komen met een recent geadopteerd kind afkomstig uit een land waar hepatitis A endemisch is.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen hepatitis A:
  - vanaf leeftijd van 1 jaar tot en met 15 jaar (Havrix Junior®)
  - vanaf leeftijd van 1 jaar tot en met 17 jaar (Vaqta Junior®)
  - vanaf leeftijd van 16 jaar (Avaxim®, Havrix®)
  - vanaf leeftijd van 18 jaar (Vaqta®).

### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

### Ongewenste effecten

- *Zie 12.1.*

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

### Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Twee injecties, met een interval van 6 à 12 maanden (Havrix®), 6 à 18 maanden (Vaqta®) of 6 à 36 maanden (Avaxim®). Een niet-afgewerkt schema wordt voortgezet vanaf het punt waar men met de vaccinatierreeks gestopt is (*zie 12.1.*).
- Reizen: de eerste injectie van het vaccin tegen hepatitis A wordt in principe gegeven minstens twee weken vóór het vertrek, maar vaccinatie juist vóór vertrek, met nadien afwerken van het schema, blijft zinvol.
- De vaccins tegen hepatitis A worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Subcutane toediening is te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq 23$  of diameter  $\leq 0,6$  mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

#### 12.1.1.7. Vaccin tegen hepatitis B

Dit vaccin bevat biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen). Een gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt besproken in 12.1.3.8.

### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Vaccinatie tegen hepatitis B is sinds 1999 opgenomen in het basisvaccinatieschema. Bij kinderen en adolescenten die correct zijn gevaccineerd, antwoordt meer dan 95% op het vaccin, en wordt controle van de antilichaamtiter of een herhalingsinenting niet aanbevolen. Levenslange bescherming wordt aangenomen.



- **Volwassenen**

- Bij de meeste volwassenen neemt men aan dat er een levenslange bescherming is tegen ziekte en chronisch dragerschap na een volledige en correct uitgevoerde vaccinatie.
- Bij bepaalde hoogrisicogroepen (bv. immuungedeprimeerden, gezondheidswerkers, patiënten met ernstig nierlijden, zeker bij chronische nierdialyse) is *1 à 3 maanden na volledige primovaccinatie* controle van de antilichaamtiter (anti-HBs) te overwegen. Voor de verdere aanpak van personen met antilichaamtiter < 10 IE/liter is specialistisch advies aangewezen.
- Wanneer *lang na volledig en correct uitgevoerde primovaccinatie* (bv. bij starten van een risicoberoep of opleiding in de gezondheidszorg) een antilichaamtiter < 10 IE/liter wordt vastgesteld, wordt één dosis van het vaccin gegeven en wordt na 1 à 3 maanden de antilichaamtiter (anti-HBs) bepaald. Bij stijging van de titer  $\geq$  10 IE/liter wordt de persoon als levenslang beschermd beschouwd en dient verder niets te gebeuren (de titer wordt goed gedocumenteerd). Bij blijvende titer < 10 IE/liter wordt hervaccinatie aanbevolen (*zie rubriek "Toediening en dosering"*), na uitsluiten van chronische infectie (HBsAg-dragerschap).
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B, *zie 12.1.3.8.*
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - De vaccins tegen hepatitis B worden terugbetaald (categorie b) door het RIZIV voor bepaalde leeftijdscategorieën en risicogroepen (klik op **b** ter hoogte van de specialiteit), en door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico (*zie Website Fedris*).
  - Engerix-B 20<sup>®</sup> wordt gratis ter beschikking gesteld door de gemeenschappen voor jongeren die niet als zuigeling werden gevaccineerd tegen hepatitis B: *zie Tabel 12a.*
- Reizen: vaccinatie wordt aanbevolen bij reizigers naar risicogebieden en reizigers met risicogedrag [*zie Folia mei 2019 en Wanda voor artsen (hepatitis B)*].

## **Advies Hoge Gezondheidsraad**

- De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt vaccinatie tegen hepatitis B aan voor zuigelingen en kinderen in het kader van het basisvaccinatieschema: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- De HGR beveelt hepatitis B-vaccinatie aan bij volwassenen uit een aantal risicogroepen: *zie Advies 8816,2013.* Het gaat om
  - bepaalde categorieën van patiënten (o.a. hemofliepatiënten en hemodialysepatiënten)
  - bepaalde categorieën van werknemers o.a. medisch en paramedisch personeel (*zie Website Fedris*)
  - reizigers met bepaalde bestemmingen (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*)
  - bepaalde risicogroepen: mannen die seks hebben met mannen (MSM), prostitué(e)s, druggebruikers, patiënten met een diagnose van seksueel overdraagbare infectie, mensen met veelvuldige seksuele partners, personen met chronisch leverlijden (niet door hepatitis B), personen met type 1- of type 2-diabetes.

## **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Actieve immunisatie tegen hepatitis B
  - vanaf de geboorte tot en met leeftijd van 15 jaar (Engerix B Junior<sup>®</sup>)
  - vanaf leeftijd van 16 jaar (Engerix B<sup>®</sup>; HBvaxpro 10 µg<sup>®</sup>)
  - vanaf leeftijd van 15 jaar bij personen met nierinsufficiëntie (Fendrix<sup>®</sup>)
  - bij volwassen predialyse- en dialyse patiënten (HBvaxpro 40 µg<sup>®</sup>)
  - bij volwassenen (PreHevbri<sup>®</sup>).

## **Contra-indicaties**

- *Zie 12.1.*



## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Ongewenste effecten

- Lokale reacties (vaak).
- Algemene symptomen zoals koorts (zelden); apneu bij premature kinderen (zelden).

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie van kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.
- Bij pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder wordt binnen de 12 uur na de geboorte een pediatrische dosis van het vaccin toegediend alsook (op een andere plaats) hepatitis B-immunoglobulinen (zie 12.2.2); op de leeftijd van 8 weken wordt het klassieke schema van de primovaccinatie van zuigelingen gestart.
- Primovaccinatie indien niet gevaccineerd als zuigeling:
  - kinderen tot 15 jaar: 3 doses van de pediatrische vorm (schema 0-1-6 maanden);
  - alternatief schema bij jonge adolescenten (10 à 15 jaar): 2 doses van het vaccin voor volwassenen (schema 0-6 maanden);
  - volwassenen: 3 doses van het vaccin voor volwassenen (schema 0-1-6 maanden).
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie gebruikt men hogere doses HBs-antigeen (Hbvaxpro® 40 µg: schema 0-1-6 maanden; Engerix-B® 2 x 20 µg: schema 0-1-2-6 maanden) of gebruikt men het vaccin Fendrix® (20 µg: schema 0-1-2-6 maanden).
- Hervaccinatie van hoogrisicogroepen (bv. immuungedeprimeerden, patiënten met ernstig nierlijden) met antilichaamtiter < 10 IE/liter na volledig uitgevoerde primovaccinatie: specialistisch advies.
- Vaccinatieschema's bij de beroepsgroepen die in aanmerking komen voor vaccinatie: zie *aanbevelingen Fonds voor Beroepsziekten (Fedris)*.
- De vaccins tegen hepatitis B worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Voor Engerix-B® en Hbvaxpro® is subcutane toediening te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq$  23 of diameter  $\leq$  0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

### 12.1.1.8. Vaccin tegen rabiës

Vaccin met geïnactiveerd virus.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Bij een verdachte beet of krabletsel is snelle en langdurige wondzorg met veel zeep en grondig uitspoelen essentieel.
- Symptomatische rabiës is steeds dodelijk.
- Preventieve vaccinatie tegen rabiës ("**Rabiës PrEP**") is een "priming" van de afweer. Preventieve vaccinatie wordt enkel aanbevolen bij bepaalde reizigers (zie verder) en bij specifieke beroepsgroepen [zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad"].





- Bij een potentieel risico (verdachte beet of krabletsel) moet altijd een “post-expositie profylaxe” (“**Rabiës PEP**”) gegeven worden. Bij een persoon met een normale immuniteit die tevoren reeds preventief werd gevaccineerd, is het aantal vaccindoses lager dan wanneer niet tevoren preventief gevaccineerd is, en zijn rabiës-specifieke immunoglobulinen niet nodig (zie *Wanda voor artsen (Post-exposure prophylaxis against rabies)*).
- Het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) is het expertisecentrum rabiës voor België, en is bevoegd voor de “post-expositie profylaxe” tegen rabiës (“Rabiës PEP”) bij personen die mogelijk werden blootgesteld aan het rabiësvirus, bv. na een verdachte dierenbeet op reis. Voor meer informatie, zie *Wanda voor artsen (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.
- Reizen: preventieve vaccinatie wordt aanbevolen bij bepaalde reizen naar hoogrisicogebieden, met nood voor post-expositie profylaxe bij een potentieel risico van rabiës [zie *Folia mei 2019* en *Wanda voor artsen (Rabies en Rabies vaccination: risk score for pre-exposure vaccination for travellers)*].
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/01/2024].
  - Het vaccin tegen rabiës wordt terugbetaald (categorie b).

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Voor het advies van de HGR (Advies 9499, 2019), klik *hier*.
- Preventieve vaccinatie wordt aanbevolen bij mensen die door hun beroep blootgesteld worden aan het virus (bv. boswachters, personen die in aanraking komen met vleermuizen, laboranten die in aanraking komen met het virus), en bij sommige reizigers naar risicogebieden.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen rabiës (elke leeftijd).

### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*
- Daar symptomatische rabiës steeds een dodelijke ziekte is, bestaat er geen enkele contra-indicatie voor een anti-rabiës profylaxe bij blootstelling met hoog risico of voor post-expositie profylaxe bij een zuigeling, een zwangere vrouw of een persoon met een immunodepressie.

### Ongewenste effecten

- Lokale reacties zoals erytheem, pijn, oedeem en verharding ter hoogte van de injectieplaats.
- Koorts, hoofdpijn.

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

### Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Preventief vaccinatieschema (“Rabiës PrEP”): twee i.m. injecties met een interval van minstens 7 dagen (3 doses bij immuunsuppressie). Voor details, zie *Wanda voor artsen (Rabies)*.
- Schema “Post-expositie profylaxe” (“Rabiës PEP”): zie *Wanda voor artsen (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.





### 12.1.1.9. Vaccin tegen varicella

De vaccins tegen varicella bevatten levende verzwakte virussen.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella wordt besproken in 12.1.3.2.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Varicella (windpokken) is voor het overgrote deel van de kinderen een onschuldige zelflimiterende infectie. Bijgevolg zit vaccinatie tegen varicella niet in de basisvaccinatiekalender. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) raadt systematische vaccinatie van kinderen niet aan. De HGR beveelt vaccinatie wel aan bij bepaalde risicogroepen van kinderen, adolescenten en volwassenen (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”). Zie *Folia april 2018* voor een bespreking van het Advies van de HGR.
- Post-expositie vaccinatie: vaccinatie laat toe om bij meer dan 90% van de vatbare personen varicella te voorkomen als het binnen de 3 dagen na het contact met een geïnfecteerde persoon wordt toegediend (*Advies HGR 9212, 2017*).
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerde vaccin bof-mazelen-rubella-varicella, zie 12.1.3.2.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de persoon na vaccinatie een post-vaccinale huiduitslag vertoont [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9158 (2019)*].
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/11/2023].
  - Eén van de varicellavaccins (Varilrix®) wordt terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (categorie b, klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9212, april 2017*.
- Systematische vaccinatie van kinderen tegen varicella wordt niet aanbevolen, maar vaccinatie kan op individuele basis overwogen worden. Vaccinatie tegen varicella wordt wel aanbevolen bij volgende risicogroepen:
  - niet-immune vrouwen met zwangerschapswens (ter bescherming van het ongeboren kind);
  - adolescenten en jongvolwassenen zonder antecedenten van varicella;
  - niet-immune gezondheidswerkers en andere niet-immune personen die frequent in contact komen met immuungedepriimeerden of jonge kinderen;
  - kinderen, adolescenten of volwassenen die nog geen varicella hebben doorgemaakt en bij wie een immuunsuppressieve behandeling of orgaantransplantatie is gepland (vaccinatie minstens 4 weken vóór starten van de immuunsuppressieve behandeling of transplantatie).
- Bij personen > 17 jaar wordt meting van de antilichamen aanbevolen vooraleer te vaccineren tegen varicella.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen varicella vanaf de leeftijd van 12 maanden (vanaf 9 maanden in speciale omstandigheden, bv. in het geval van een uitbraak).
- Post-expositie vaccinatie (binnen de 3 dagen, eventueel binnen de 5 dagen) na blootstelling aan het varicella-zostervirus.

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Voor de levende verzwakte vaccins ook:
  - Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 12.1.);
  - Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek “Bijzondere



voorzorgen" in 12.1).

## Ongewenste effecten

- Reacties op de injectieplaats (pijn, erytheem of verharding).
- Varicella-achtige huiduitslag.
- Koorts.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - De beperkte gegevens wijzen niet op negatieve gevolgen bij de zuigeling wanneer de moeder werd gevaccineerd tijdens de periode van borstvoeding.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*
- Bij adolescenten en volwassenen wordt meting van de antistoffen aanbevolen vooraleer tot vaccinatie tegen varicella over te gaan.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen" en Folia maart 2021*].

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Het vaccin tegen varicella is niet uitwisselbaar met de vaccins tegen zona.
- Vaccinatieschema: twee injecties met 4 à 6 weken interval (i.m. of s.c.).
- Bij personen met bloedingsrisico beveelt de SKP subcutane toediening aan. Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq 23$  of diameter  $\leq 0,6$  mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

### 12.1.1.10. Vaccin tegen zona

Het vaccin tegen zona (herpes zoster, gordelroos) is een recombinant vaccin en bevat biogenetisch bekomen varicellazostervirus-oppervlakte-antigeen (glycoproteïne E).

Het zonavaccin met levende verzwakte virussen is niet meer gecommmercialiseerd sinds december 2022.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- **Over het recombinante zonavaccin** (*zie Folia november 2022*).
  - Bescherming tegen postherpetische neuralgie (PHN, frequenter en meer invaliderend met toenemende leeftijd) is het belangrijkste doel van vaccinatie tegen zona. Met het recombinant vaccin



moeten veel personen worden gevaccineerd om één geval van PHN te voorkómen: 334 mensen ouder dan 50 jaar of 261 mensen ouder dan 70 jaar (over een periode van 4 jaar).

- Patiënten met immuundepressie en patiënten voorafgaand aan een immuunsuppressieve behandeling zijn een belangrijke doelgroep voor vaccinatie. De ervaring in deze populaties is echter nog beperkt, en robuuste gegevens over concrete winst in het voorkomen van ernstige vormen van zona ontbreken nog. Zoals voor elk niet-levend vaccin, kan de werkzaamheid bij immuungedeprimeerden verminderd zijn.
- Het recombinant vaccin biedt waarschijnlijk (op basis van indirecte vergelijkingen) hogere en langduriger bescherming dan het levend verzwakt vaccin (dat vroeger beschikbaar was), ook in de oudere populatie. Daarenboven kan het gebruikt worden bij patiënten met immuundepressie, in tegenstelling tot het levend vaccin.
- De exacte beschermingsduur van het recombinant vaccin is nog niet gekend, zeker niet voor PHN en bij immuungecompromitteerden. De bescherming tegen herpes zoster en tegen PHN blijft gedurende minstens 4 jaar na vaccinatie hoog (voor herpes zoster gegevens over bescherming > 80% tot 7 jaar na vaccinatie). De immuunrespons persisteert tot minstens 10 jaar na de vaccinatie. Bij gezonde 60-plussers bestaat de kans dat bij vaccinatie op (te) jonge leeftijd de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is.
- De kostprijs voor de maatschappij van een vaccinatie (2 doses) is hoog. Het *KCE* stelt dat de vaccinatiestrategie zoals voorgesteld door de HGR, op dit ogenblik niet kosten-effectief is (te duur in vergelijking met de te verwachten gezondheidswinst).
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/01/2024].
  - Het recombinante zonavaccin zona wordt terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (categorie b, klik op b<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9684, september 2022*.
- De HGR beveelt vaccinatie met het recombinante zonavaccin aan bij alle personen vanaf 60 jaar en immuungedeprimeerden, met inbegrip van patiënten  $\geq 16$  jaar onder immuunsuppressieve behandeling [zie *Folia november 2022* en rubriek "Plaatsbepaling"].

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-levend vaccin: actieve immunisatie tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie bij volwassenen  $\geq 50$  jaar, en bij volwassenen  $\geq 18$  jaar met een verhoogd risico van herpes zoster.

### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

### Ongewenste effecten

- Frequent: reacties op de injectieplaats (pijn, erytheem, zwelling; koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, maag-darmklachten, myalgie).
- Zelden: overgevoelighedsreacties (bv. huiduitslag, urticaria, angio-oedeem).

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen kan tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### Interacties

- Zie 12.1.



## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Het vaccin tegen zona is niet uitwisselbaar met de vaccins tegen varicella.
- Recombinant vaccin: twee i.m. injecties met een interval van minstens 2 maanden. Bij personen met voorziene immuundeficiëntie kan het interval tussen de 2 doses worden verkort tot 1 à 2 maanden. De noodzaak van een herhalingsinenting staat niet vast.

### 12.1.1.11. Vaccin tegen rotavirus

Er zijn twee levend verzwakte vaccins tegen rotavirusinfecties beschikbaar: een op basis van één serotype (humaan), een ander op basis van vijf serotypes (humaan-bovien). Deze vaccins worden oraal toegediend.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De vaccinatie is doeltreffend gebleken ter preventie van ernstige vormen van gastro-enteritis door rotavirus en ter vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen. Het beschermend effect bij risicokinderen (prematuren, kinderen met laag geboortegewicht, kinderen met aangeboren afwijkingen) lijkt in een studie lager dan bij niet-risicokinderen.
- In landen zoals België is het risico van complicaties van rotavirusinfecties zeer laag.
- Intestinale invaginatie is een zeldzaam maar ernstig ongewenst effect na rotavirusvaccinatie. Er zijn geen specifieke risicofactoren voor invaginatie bekend.
- Er zijn op dit ogenblik geen argumenten i.v.m. werkzaamheid om het ene vaccin te verkiezen boven het andere; naar aantal doses is er wel een verschil [zie rubriek “Dosering”].
- Het virus in het vaccin is overdraagbaar. Een immuungecompromitteerde patiënt moet contact met stoelgang van een gevaccineerde zuigeling vermijden tot 4 weken na de vaccinatie van de zuigeling [Hoge Gezondheidsraad, Advies 9158 (2019)].
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - De rotavirusvaccins worden terugbetaald bij kinderen jonger dan 6 maanden (Rotarix®) of jonger dan 32 weken (Rotateq®) (categorie b, klik op **b** ter hoogte van de specialiteit). Wanneer de arts op het voorschrift “1ste dosis” of “2de dosis” (of “3de dosis, voor Rotateq®) vermeldt, mag de apotheker de “derdebetalersregeling” toepassen voor zover is geverifieerd dat het kind jonger is dan 6 maanden (Rotarix®) of 32 weken (Rotateq®).
  - De vaccins worden niet gratis ter beschikking gesteld door de gemeenschappen.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen rotavirus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (Tabel 12a. in 12.1).
- De HGR beveelt vaccinatie tegen rotavirus aan bij alle zuigelingen (zie Advies 9606, juni 2021, Basisvaccinatieschema en Advies 8812, 2013). De volledige vaccinatie moet vóór de leeftijd van zes maanden afgerond zijn.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen gastro-enteritis door rotavirusinfectie bij zuigelingen van 6 tot 24 weken (Rotarix®), bij zuigelingen van 6 tot 32 weken (liefst tussen 6 en 22 weken, Rotateq®).

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie Advies HGR 9158, 2019) en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in



#### 12.1.

- Antecedenten van intestinale invaginatie.
- Vaccinatie mag niet meer gebeuren na de leeftijd van 6 maanden (Rotarix®) of 32 weken (Rotateq®).

### Ongewenste effecten

- Frequent: prikkelbaarheid, diarree.
- Soms: buikpijn, flatulentie; dermatitis.
- Zeer zelden: intestinale invaginatie, vooral binnen de eerste weken na eerste vaccinatie [zie *Folia oktober 2017*].

### Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding is niet van toepassing.
- Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor...) werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden. Dit betekent dus dat het rotavirusvaccin in dat geval niet kan gegeven worden [*HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*].

### Interacties

- Zie 12.1.

### Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- De vaccinatie wordt best uitgesteld bij diarree of braken.
- Bij onmiddellijke regurgitatie kan een nieuwe dosis worden gegeven.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling bij de baby of gebruik van biologische geneesmiddelen (bv. TNF-remmer, interleukine-inhibitor) door de moeder tijdens de zwangerschap moet overleg gebeuren alvorens te vaccineren [zie ook 12.1. rubriek “Bijzondere voorzorgen” en *Folia maart 2021*].

### Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- De vaccins tegen rotavirus worden oraal toegediend, vóór de leeftijd van 6 maanden (Rotarix®) of 32 weken (Rotateq®).
- Primovaccinatie van kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
  - Rotarix®: 2 doses met een interval van minstens 4 weken
  - Rotateq®: 3 doses met intervallen van minstens 4 weken
- Voor het volledige vaccinatieschema moet telkens hetzelfde rotavirusvaccin worden gebruikt.

#### 12.1.1.12. Vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV)

Het gaat om subunit-vaccins bestaande uit de recombinante L1-eiwitten van verschillende types van het humane papillomavirus (HPV):

### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1..
- Zie *Folia april 2018* (over het advies van de HGR, 2017) en *Folia juli 2019* (over de uitbreiding van de gratis vaccinatie naar jongens) en *Folia augustus 2022* (evaluatie HPV9 5 jaar na commercialisering).
- De oncogene HPV-types en de HPV-types verantwoordelijk voor genitale wratten worden overgedragen via seksueel contact (zelden ook via verticale transmissie moeder-pasgeborene). Om optimale bescherming te bekomen, dient gevaccineerd te worden vooraleer de persoon seksueel actief is.
- Samenstelling
  - HPV2 en HPV9 zijn gericht tegen de oncogene HPV-types 16 en 18, die verantwoordelijk worden



geacht voor 75% van de gevallen van baarmoederhalskanker. HPV9 bevat componenten tegen 5 extra oncogene HPV-types (31, 33, 45, 52 en 58) die verantwoordelijk worden geacht voor een bijkomende 15% van de gevallen van baarmoederhalskanker. De oncogene HPV-types komen ook tussen in andere, veel zeldzamere HPV-gerelateerde kankers.

- HPV9 bevat ook componenten tegen de HPV-types 6 en 11, die verantwoordelijk worden geacht voor minstens 90% van de gevallen van anogenitale wratten.
- De grootste gezondheidswinst van HPV-vaccinatie is te verwachten bij vrouwen, met name door de preventie van baarmoederhalskanker. Bij de jongens is de grootste winst te verwachten bij de jongens die later homoseksuele contacten zullen hebben. Door veralgemeende vaccinatie van zowel meisjes als jongens wordt verwacht dat de groepsimmunitet zal toenemen [*zie Folia juli 2019*].
- Observationele gegevens over HPV2 en HPV4 (niet meer in België beschikbaar, bevatte types 6,11,16 en 18) tonen meerdere jaren na starten van een HPV-vaccinatieprogramma bij meisjes, bescherming tegen premaligne letsels en anogenitale wratten, ook bij niet-gevaccineerden, wat wijst op groepsimmunitet. Ook tonen de eerste observationele langetermijngegevens voor HPV2 en HPV4 een sterke daling van de incidentie van baarmoederhalskanker bij gevaccineerden, zeker wanneer op jonge leeftijd werd gevaccineerd. HPV9 biedt, door de aanwezigheid van meer oncogene HPV-types dan HPV2 en HPV4, in theorie een bredere bescherming tegen HPV-gerelateerde kankers. Hard bewijs voor een meerwaarde van HPV9 op dat vlak ontbreekt op dit ogenblik.
- Er blijven vragen over de exacte beschermingsduur. De immuunrespons persisteert tot minstens 10 jaar na de laatste vaccindosis, een langere bescherming is verwacht. Er blijft onduidelijkheid over de mogelijkheid van kruisbescherming tegen HPV-types niet aanwezig in het vaccin, en over de kans van verschuiving van types. Het blijft dan ook cruciaal om de impact van HPV-vaccinatie op populatieniveau te monitoren.
- Deze monitoring is ook noodzakelijk om te bepalen wat in de toekomst de plaats wordt van baarmoederhalskankerscreening in de gevaccineerde generaties. Op dit ogenblik blijft regelmatige cervixscreening (cervixuitstrijkje) ook na vaccinatie aanbevolen [*zie richtlijn "Cervixkankerscreening" van Domus Medica*].
- Vaccinatie van meisjes en jongens tegen humaan papillomavirus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (*zie Tabel 12a. in 12.1.*).
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024]
  - Gardasil 9<sup>®</sup> wordt terugbetaald door het RIZIV bij jonge meisjes en jongens (minstens 12 jaar en jonger dan 19 jaar bij de start van het vaccinatieschema) (categorie b, klik op **b**<sup>†</sup> ter hoogte van de specialiteit). Cervarix<sup>®</sup> wordt enkel terugbetaald bij de jonge meisjes (categorie b, klik op **b**<sup>†</sup> ter hoogte van de specialiteit).
  - Gardasil 9<sup>®</sup> wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a. in 12.1.*

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie Advies HGR 9181 (2017).*
- Systematische vaccinatie wordt aangeraden voor meisjes en jongens van 9 à 14 jaar.
- Bij vrouwen en mannen van 15 tot en met 26 jaar kan vaccinatie op individuele basis worden aangeboden. Indien ze reeds seksueel actief zijn, moet verduidelijkt worden dat het vaccin niet beschermt tegen reeds verworven HPV-virustypes.
- Mannen die seks hebben met mannen moet aangeraden worden zich te laten vaccineren, dit tot de leeftijd van 26 jaar.
- Ook bij patiënten na transplantatie en patiënten met HIV wordt vaccinatie aangeraden.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- HPV2 en HPV9: preventie van premaligne anogenitale laesies, baarmoederhals-, vulva- en vaginakanker



en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene HPV-types, vanaf de leeftijd van 9 jaar.

- HPV9: ook preventie van genitale wratten, vanaf de leeftijd van 9 jaar.

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

## Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Koorts.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Meisjes en jongens van 9 tot 13 à 14 jaar: 2 intramusculaire injecties met een interval van 5 à 13 maanden. Als inhaalschema bij 15- tot en met 18-jarigen kan optioneel eveneens een schema met 2 doses (in plaats van met 3 doses) worden toegepast [*Advies HGR 9606, 2021* (niet in SKP)].
- Andere personen: 3 intramusculaire injecties: schema 0 – 2 - 6 maand voor HPV9, en schema 0 – 1 - 6 maand voor HPV2.
- Of herhalingsinenting nodig zal zijn, is nog onbekend.

### 12.1.1.13. Vaccin tegen gele koorts

Vaccin met levende verzwakte virussen.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Reizen: vaccinatie is aangewezen bij reizen naar bepaalde gebieden in Afrika en Latijns-Amerika waar gele koorts endemisch is [*zie Wanda voor artsen (Yellow fever)*].
- Bewijs van vaccinatie is in sommige landen vereist om toegang te krijgen tot het land.
  - Het certificaat van vaccinatie tegen gele koorts is sinds 2016 levenslang geldig;
  - Aangezien het niet zeker is of iedereen effectief levenslang beschermd is na een eenmalige vaccinatie, wordt bij bepaalde personen een of meerdere herhalingsinentingen aanbevolen: *zie Wanda voor artsen (Yellow fever)* voor de specifieke aanbevelingen.
- Deze inenting mag enkel gebeuren door artsen verbonden aan erkende centra (*zie Wanda voor artsen (Travel clinics/yellow fever vaccination centres)*).
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen gele koorts (vanaf de leeftijd van 9 maanden, zeer uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 6 maanden).

#### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*
- Zwangerschap, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind, *zie rubriek*





“Zwangerschap en borstvoeding”.

- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1).
- Kinderen jonger dan 6 maanden.
- Functiestoornis van de thymus, o.a. myasthenia gravis.

## Ongewenste effecten

- Een soms pijnlijk erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Griepig syndroom (myalgieën, soms met lichte koorts en hoofdpijn) 5 à 10 dagen na de inenting: frequent (10 à 30%).
- Allergische reacties: zeer zeldzaam.
- Uitzonderlijk (circa 0,5/100.000) levensbedreigende ongewenste effecten (yellow fever associated visceral disease (YEL-AVD) en yellow fever associated neurological disease (YEL-AND)), met symptomen gelijkend op gele koorts of neurologische symptomen. Ze werden bijna uitsluitend gezien bij een eerste vaccinatie. Het risico is 3 tot 4 keer hoger bij personen ouder dan 60 jaar.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Levende vaccins worden best niet toegediend tijdens de zwangerschap, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. Inderdaad, vaccinatie tegen gele koorts kan in bepaalde omstandigheden gebeuren: zie *Wanda voor artsen (Yellow fever)*. Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin. Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
  - Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor...) werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden [*HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- **Borstvoeding:**
  - **vaccinatie met het gele koorts-vaccin wordt tijdens de periode van borstvoeding best vermeden, of borstvoeding wordt best onderbroken tot 2 weken na de toediening van het vaccin, zeker bij zuigelingen jonger dan 9 maanden.** Dit wegens risico van overdracht van de virusstam van het vaccin aan de zuigeling door borstvoeding, met risico van neurologische ongewenste effecten bij de zuigeling. Bij het reizen naar een endemisch gebied moet een individuele afweging worden gemaakt. Zie ook *Wanda voor artsen (Yellow fever)*.

## Interacties

- *Zie 12.1.*
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubella-vaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op het zelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek “Bijzondere voorzorgen” en Folia maart 2021*].





## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Eén subcutane injectie. Een herhalingsinenting is bij bepaalde personen aangewezen (voor details, zie *Wanda for doctors (Yellow fever)*).
- Kinderen kunnen worden gevaccineerd vanaf de leeftijd van 9 maanden, zeer uitzonderlijk vanaf 6 maanden.

### 12.1.1.14. Vaccin tegen tekenencefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor tekenencefalitis (*tick-borne encephalitis* of TBE, synoniem *Frühssommer Meningo-Enzephalitis* of FSME) wordt overgedragen door sommige teken.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Reizen: vaccinatie tegen tekenencefalitis is te overwegen bij een reis met buitenactiviteiten naar bosrijke streken waar de infectie voorkomt (bepaalde bosrijke gebieden in Europa tot het Verre Oosten. De algemene preventieve maatregelen tegen tekenbeten (bedekkende kledij, repellents) zijn belangrijk. [*Zie Folia mei 2019* en *Wanda voor artsen (Tick-borne encephalitis, Tick-borne encephalitis vaccination, Tick-borne encephalitis - map of Europe, Tick-borne encephalitis - map of Asia)*].
- Vaccinatie tegen meningo-encefalitis door flavivirus beschermt niet tegen de ziekte van Lyme die ook wordt overgebracht door teken, maar die veroorzaakt wordt door *Borrelia burgdorferi* waartegen geen vaccin bestaat [i.v.m. ziekte van Lyme, *zie Folia mei 2019*].

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Voor het advies van de HGR (Advies 9435, 2019), klik *hier*.
- Voor de Belgische situatie: er wordt geen systematische vaccinatie aanbevolen, ook niet voor professionele (bv. boswachters, plantsoendienstpersoneel) of recreatieve risicogroepen.
- Voor reizen met veel buitenactiviteiten naar hoogrisicogebieden in het buitenland is vaccinatie te overwegen (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen tekenencefalitis (TBE) bij kinderen van 1 tot 15 jaar (Junior) of vanaf de leeftijd van 16 jaar.

#### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 12.1.*

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

#### Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Vaccinatieschema: 2 injecties met een interval van 1 à 3 maanden (of van 14 dagen bij onvoldoende tijd),



gevolgd door een derde injectie 5 à 12 maanden na de tweede injectie. Minstens 2 injecties voor vertrek. Bij meer dan 95 % van de gevaccineerden wordt een voldoende immuunantwoord bekomen.

- Herhalingsinecties kunnen na 3 jaar en vervolgens om de 5 à 10 jaar gebeuren (bij personen ouder dan 60 jaar is een herhalingsinectie aangewezen om de 3 jaar).
- Bij kinderen tussen 1 en 16 jaar oud wordt het “Junior” vaccin of een halve dosis van het volwassen vaccin gebruikt. Het vaccin mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 1 jaar.

### 12.1.1.15. Vaccin tegen Japanse encefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor Japanse encefalitis wordt overgedragen door bepaalde muggen.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Reizen: bij een verblijf van 4 weken of langer per jaar in endemische gebieden, is vaccinatie aanbevolen [zie *Folia mei 2019* en Wanda voor artsen: *Japanese encephalitis* en *Japanese encephalitis vaccination*]. Preventieve maatregelen tegen muggenbeten zijn aanbevolen vanaf zonsondergang.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen Japanse encefalitis, vanaf de leeftijd van 2 maanden.

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

#### Ongewenste effecten

- Zie 12.1.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

#### Interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

#### Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Vaccinatieschema (personen > 3 jaar): 2 injecties met een interval van 4 weken. Bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar kan het interval tussen de 2 doses verkort worden tot 7 dagen.
- Een herhalingsinectie gebeurt na 12 à 24 maanden.
- Jonge kinderen (2 maanden tot 3 jaar oud) krijgen een halve dosis van het vaccin.
- Met een dergelijk schema houdt de bescherming minimaal 10 jaar aan.
- Of bijkomende herhalingsinecties nodig zijn, is niet gekend.

### 12.1.1.16. Vaccin tegen COVID-19

Voor de herfst-winter 2023 – 2024 is enkel een mRNA-vaccin beschikbaar gericht tegen de Omicron XBB.1.5-subvariant van het SARS-CoV-2-virus: Comirnaty Omicron XBB.1.5.® (XBB.1.5.-Pfizer-vaccin). De mRNA-vaccins bevatten chemisch gemodificeerde mRNA-strengen die coderen voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Het mRNA is ingekapseld in lipiden-nanopartikels.

Tevoren waren andere (monovalente en bivalente) mRNA-vaccins beschikbaar, alsook vectorvaccins (met als vector niet-replicerende adenovirussen waarin de gensequentie werd ingebracht die codeert voor het spike-eiwit van het



SARS-CoV-2-virus) en subunit-eiwitvaccins (met het recombinant spike-eiwit). Deze waren gericht tegen het originele SARS-CoV-2-virus of tegen eerdere Omicron-subvarianten.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Met de eerste mRNA-vaccins en vectorvaccins tegen COVID-19 werden in de studies die geleid hebben tot hun vergunning een goede immuunrespons en een hoge bescherming tegen symptomatische COVID-19 gezien. De studies werden uitgevoerd in de periode dat de alfa-variant domineerde. Voor informatie over deze studies verwijzen we naar de Folia-artikels die verschenen tussen januari 2021 en april 2022.
- Het XBB.1.5-Pfizer-vaccin is niet onderzocht in klinische studies. Dit vaccin is vergund op basis van de (klinische) gegevens die verzameld werden met de vroeger beschikbare monovalente en bivalente Pfizer-vaccins, en op basis van een goede in-vitro immuunrespons tegen de Omicron XBB.1.5-subvariant en verwante stammen.
- Recente observationele studies tonen dat een herhalingsinenting bijkomend beschermt tegen ernstige ziekte (hospitalisatie, overlijden) in de eerste maanden na de vaccinatie, en dit zonder nieuwe veiligheidssignalen (gegevens tot ten laatste april 2023). De bescherming tegen infectie (en dus besmettelijkheid) neemt snel af, maar de bescherming tegen ernstige ziekte houdt langer aan (zeker tot 6 maanden na de vaccinatie). Voor details, zie *Folia augustus 2023*. Ook voor het XBB.1.5-Pfizer-vaccin zullen degelijke studies ons moeten informeren over de veiligheid en real-life bescherming tegen de huidig circulerende Omicron-subvarianten. Dit in een situatie dat de immuniteit bij de bevolking (door vaccinatie en/of natuurlijk verworven) hoog is.
- Personen met immuundeficiëntie behoren tot de prioritaire doelgroepen voor vaccinatie, maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- Ook zwangere vrouwen worden bij de prioritaire doelgroepen gerekend wegens verhoogd risico van ernstig verloop van COVID-19 en van perinatale problemen (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” en *Folia maart 2023*).

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Voor de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad over de vaccinatie tegen COVID-19 voor de herfst-winter 2023-2024: zie *HGR, Advies 9766 (22/06/23)*, besproken in *Folia augustus 2023*.
- *Aanbeveling voor systematisch een herhalingsinenting*
  - **Groep 1:** personen met verhoogd risico van ernstige COVID-19 (hospitalisatie, opname op een intensieve-zorgenafdeling, overlijden):
    - personen vanaf 65 jaar;
    - personen die in een instelling verblijven;
    - zwangere vrouwen, ongeacht de fase van de zwangerschap;
    - personen met BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>;
    - patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met minstens één comorbiditeit (chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd):
      - longaandoeningen (inclusief ernstig astma)
      - hartaandoeningen (met inbegrip van hypertensie met cardiale complicaties)
      - leveraandoeningen
      - nieraandoeningen
      - metabole aandoening (inclusief diabetes)
      - neurologische of mentale aandoening (bv. dementie, ernstige depressie)
      - bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immunologische stoornissen)
    - patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
      - Voor kinderen en adolescenten < 18 jaar moet een specifieke focus gelegd worden op immuungedepriemeerde patiënten en kinderen/adolescenten met ernstige chronische ziekten



of met bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immuundepressie).

- **Groep 2:** personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen.
- **Groep 3:** personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoonvaccinatiestrategie) als (zeer) ernstig immuungedeprimeerde personen.
- **Aanbeveling voor een herhalingsinenting op individuele basis:** bij personen van 18 tot 65 jaar die niet behoren tot een van de 3 bovenvermelde groepen, maar die roken, fysiek inactief zijn, of overmatig alcohol drinken of middelen misbruiken, wordt aanbevolen om te vaccineren op individuele basis, na overleg met de arts.
- **Geen systematische herhalingsinenting:** bij gezonde kinderen, adolescenten en personen jonger dan 65 jaar (niet behorend tot een van de bovenvermelde groepen) wordt routinematige vaccinatie tegen COVID-19 niet aanbevolen, dit in de huidige context van Omicron-circulatie en de hoge immuniteit in de bevolking ten opzichte van COVID-19.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- XBB.1.5.-Pfizer-vaccin: actieve immunisatie ter preventie van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar (3 µg per dosis), kinderen 5 jaar tot en met 11 jaar (10 µg per dosis), en kinderen vanaf 12 jaar, adolescenten en volwassenen (30 µg per dosis).

### Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen" in 12.1.*), met vooral aandacht voor PEG voor de mRNA-vaccins [*zie Folia mei 2021* voor de allergieën die bijkomende voorzorgsmaatregelen vereisen alvorens de COVID-19 vaccins toe te dienen].

### Ongewenste effecten

- *Zie 12.1.*
- Vermoede ongewenste effecten met de COVID-19 vaccins kunnen gemeld worden via een specifiek online meldingsformulier: zie [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) (website FAGG).
- Lokale reacties, vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats (hoofdzakelijk mild tot matig), binnen de 2 dagen na de vaccinatie, en kortdurend: zeer frequent (tot > 80%).
- Systemische reacties (vermoeidheid, hoofdpijn, koorts, spier- en gewrichtspijn, rillingen), binnen de 2 dagen na de vaccinatie, en kortdurend: frequent.
- Allergische reacties: zelden. Met de mRNA-vaccins wordt de incidentie van anafylactische reacties geschat op 1 tot 10 per miljoen 1 doses.
- mRNA-vaccins: ook: zeer zelden myocarditis (meestal optredend binnen de 2 à 4 dagen na de vaccinatie, vaker na de 2 dosis, en frequenter bij jongens en mannen van 12 tot 29 jaar oud) en pericarditis (minder gedocumenteerd dan myocarditis, met meer variatie, onder andere qua leeftijd en geslacht): *zie Folia september 2022*; vertraagde lokale reacties, met roodheid en zwelling, en optredend ongeveer een week na de vaccinatie, zijn gerapporteerd.

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.1.*
- **Zwangerschap**
  - **Vaccinatie tegen COVID-19 wordt aanbevolen bij zwangere vrouwen:** er zijn immers aanwijzingen dat zwangere vrouwen een hoger risico hebben van ernstig verloop van COVID-19 dan niet-zwangere vrouwen, zeker in het 3de trimester. Het absolute risico van een ernstig verloop blijft gering. Er zijn ook aanwijzingen dat een COVID-19 infectie in de zwangerschap een hoger risico geeft op pre-eclampsie, en er is een hoger risico op vroeggeboorte en laag geboortegewicht bij COVID-19 infectie in het derde trimester.



- De HGR beveelt de vaccinatie van zwangere vrouwen sterk aan, met gebruik van een mRNA-vaccin. De aanwezigheid van co-morbiditeit zoals verhoogde BMI vóór de zwangerschap, hypertensie of diabetes, of de aanwezigheid van een hoog blootstellingsrisico aan het SARS-COV-2-virus is een bijkomend argument om de vaccinatie van de zwangere vrouw aan te bevelen [zie *Folia mei 2021*].
- Wereldwijd zijn grote aantallen zwangere vrouwen gevaccineerd met mRNA-vaccins tegen COVID-19. **Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten (bv. spontane abortus, misvormingen) door de vaccinatie bij de moeder, het ongeboren kind of de zuigeling.** Zie ook *Folia maart 2023*.
- **Borstvoeding:** vaccinatie kan gebeuren. Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten bij kinderen die borstvoeding krijgen.

## Interacties

- Zie 12.1.
- Er zijn geen gegevens over het gelijktijdig toedienen van vaccins uit het *basisvaccinatieschema* en het COVID-19 vaccin. De HGR stelt dat andere vaccins gelijktijdig kunnen toegediend worden, al wordt benadrukt dat steeds voorrang moet gegeven worden aan de vaccins uit het *basisvaccinatieschema*.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- Bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia) is individuele afweging noodzakelijk. Om het risico van hematomen te beperken, is het aangewezen om bij deze patiënten een dunne naald (gauge  $\geq 23$  of diameter  $\leq 0,6$  mm) te gebruiken en minstens 1 minuut druk uit te oefenen op de injectieplaats (zonder te masseren).
- Voor de eisen voor bewaring, zie de SKP's.

## Toediening en posologie

- XBB.1.5.-Pfizer-vaccin (SKP)
- **Kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar, adolescenten en volwassenen:** 1 injectie intramusculair, onafhankelijk of eerder werd gevaccineerd tegen COVID-19. Het vaccin moet minstens 3 maand na de meest recente dosis van een COVID-vaccin gegeven worden (SKP, de HGR raadt 6 maanden aan).
- **Kinderen 6 maand tot en met 4 jaar:**
  - Indien geen volledige primovaccinatie in het verleden of geen antecedenten van infectie met het SARS-CoV-2-virus: 3 intramusculaire injecties, met een interval van 3 weken tussen de 1 en de 2 dosis, en een interval van minstens 8 weken tussen de 2 en de 3 dosis.
  - Wanneer eerder volledige primovaccinatie of antecedenten van infectie met het SARS-CoV-2-virus: 1 injectie intramusculair. Het vaccin moet minstens 3 maand na de meest recente dosis van een COVID-vaccin gegeven worden (SKP, de HGR raadt 6 maanden aan).
- Bij sterk immuungedeprimeerde personen kan een bijkomende dosis overwogen worden (SKP).

### 12.1.1.17. Vaccin tegen dengue

Vaccin met levend verzwakt denguevirus (serotypen 1,2,3 en 4).

Het virus verantwoordelijk voor dengue (knokkelkoorts) wordt overgedragen door Aedes-muggen, die vooral overdag steken.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De werkzaamheid van het dengue-vaccin werd onderzocht bij kinderen en adolescenten in endemische gebieden. Bij deze populaties beschermt het vaccin tegen dengue-koorts en hospitalisatie door dengue. Bescherming is niet volledig en afhankelijk van het serotype. De bescherming vermindert in de loop van de tijd. Evidentie over bescherming bij volwassenen komt uit immunogeniciteitsstudies [zie *Folia maart 2023* en *Folia juni 2023*].



- Er blijven een aantal onzekerheden, onder andere over de real-life bescherming bij reizigers uit niet-endemische gebieden en over de exacte beschermingsduur tegen de verschillende dengueserotypes. De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie tegen dengue enkel aan wanneer de persoon in het verleden een dengue-infectie heeft doorgemaakt (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”). Anamnese en risico van eerdere blootstelling bieden enig houvast in de beslissing om de reiziger te vaccineren, maar het gebrek aan een betrouwbare serologische test is een nadeel.
- Reizen: het Instituut voor Tropische Geneeskunde nam de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad [zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad] op in haar reisadviezen: *Wanda voor artsen > Dengue*). De muggenwerende maatregelen blijven ook voor gevaccineerden belangrijk (zie *wanda voor reizigers > muggenwerende maatregelen*) en *wanda voor reizigers > insectenwerende middelen (repellents)*).

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR beveelt vaccinatie tegen dengue aan bij wie langer dan 4 weken of frequent reist naar hoogrisicogebieden, maar enkel voor degenen die in het verleden al dengue hebben doorgemaakt: *Advies 9739 (april 2023)*. Deze doelgroep is gekozen omdat het risico van ernstig verloopende dengue groter is bij een secundaire infectie. Daarenboven is de werkzaamheid van het vaccin minder goed bij personen die nog niet in contact kwamen met dengue en ook de veiligheid is minder duidelijk. Het vaccinatieschema moet vóór vertrek worden afgewerkt.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van dengue bij personen vanaf de leeftijd van 4 jaar.

### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*
- Zwangerschap (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019* en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1.).

### Ongewenste effecten

- *Zie 12.1.*
- Vooral lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Hoofdpijn, spierpijn, algemeen onwel zijn en zwaktegevoel; koorts.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: levende vaccins worden best niet toegediend tijdens de zwangerschap, behalve als er een risico is van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** De gegevens met het dengue-vaccin tijdens de zwangerschap zijn beperkt. In de SKP is zwangerschap een contra-indicatie.
- Borstvoeding: Gegevens met het dengue-vaccin tijdens de periode van borstvoeding ontbreken. In de SKP is borstvoeding een contra-indicatie. Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

### Interacties

- *Zie 12.1.*

### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

### Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*



- Vaccinatieschema: 2 subcutane injecties met een interval van 3 maanden. Het vaccinatieschema moet vóór vertrek worden afgewerkt. De nood voor een herhalingsinenting staat op dit ogenblik niet vast.

### 12.1.1.18. Vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)

Recombinant vaccin op basis van het oppervlakte-eiwit glycoproteïne F, gestabiliseerd in de prefusie-conformatie. Arexvy® bevat glycoproteïne F van RSV-virus subtype A en een adjuvans. Abrysvo® bevat glycoproteïne F van RSV-virus subtype A en subtype B.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- **Vaccinatie van volwassenen > 60 jaar (Arexvy® / Abrysvo®)**
  - Zie ook “Nieuwigheden geneesmiddelen” in *Folia augustus 2023*, *Folia oktober 2023* (discussie van het Advies van de Hoge Gezondheidsraad) en *Folia januari 2024* (Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers).
  - Zowel voor Arexvy® als voor Abrysvo® is in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie over 1 RSV-seizoen een statistisch significante werkzaamheid aangetoond voor de preventie van RSV-gerelateerde aandoeningen bij ouderen boven de 60 jaar. Voor Arexvy® bedroeg de bescherming tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen 82%, met een absolute risicoreductie van 0,264% en een Number Needed to Vaccinate (NNV) van 378. Voor Abrysvo® bedroeg de bescherming tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen met minstens 2 symptomen 67%, met een absolute risicoreductie van 0,167% en een NNV van 598. Bescherming van Abrysvo® tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen met minstens 3 symptomen bedroeg 86%, met een absolute risicoreductie van 0,015% en een NNV van 1.086.
  - Gegevens over bescherming bij de personen met het hoogste risico van ernstige RSV-ziekte (kwetsbare ouderen, immuungedeprimeerden, personen die in een zorgcentrum leven) ontbreken of zijn zeer schaars.
  - De beschikbare gegevens laten geen uitspraak toe over het effect van vaccinatie op hospitalisatie of overlijden. Het veiligheidsprofiel moet beter worden gedefinieerd.
  - Er kan geen uitspraak gedaan worden over eventuele verschillen in werkzaamheid of veiligheid tussen de 2 RSV-vaccins.
- **Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling (Abrysvo®)**
  - Zie *Folia januari 2024* (Passieve bescherming tegen RSV van zuigelingen door vaccinatie van de moeder).
  - In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie leidde vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap tot een daling van het aantal symptomatische RSV-infecties bij de zuigeling tijdens de eerste 180 dagen na de geboorte, met een bescherming van 51% (alle infecties) tot 69% (ernstige infecties). De absolute risicoreducties bedroegen 1,7% resp. 1,2% en de *Numbers Needed to Vaccinate* (NNV) 58 resp. 81.
  - De studie laat geen uitspraak toe over het effect op RSV-gerelateerde mortaliteit of opname op een intensieve zorgafdeling bij de zuigelingen. Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van RSV-vaccinatie bij immuungecompromiteerde vrouwen en bij vrouwen met een hoogrisicozwangerschap (bv. met hoog risico van preterme geboorte) ontbreken.
  - Er moeten meer gegevens worden verzameld over de veiligheid van RSV-vaccinatie bij zwangere vrouwen, met aandacht voor de incidentie van premature geboorte.
- De studies met de RSV-vaccins, zowel bij ouderen als bij zwangere vrouwen, zijn uitgevoerd tijdens de COVID-pandemie, met een lage circulatie van het RSV-virus. De gevonden incidentiecijfers liggen lager dan gebruikelijk en de *Numbers Needed to Vaccinate* hoog. Het is op dit ogenblik onduidelijk wat de bescherming van het vaccin is onder omstandigheden met een normale incidentie van RSV-infecties.
- Verdere follow-up is noodzakelijk (en is lopende) om de duur van de bescherming en de nood voor een herhalingsinenting te bepalen.





- **Terugbetaling (RIZIV)**
  - De RSV-vaccins worden niet terugbetaald (situatie op 15/01/2024).

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- **Vaccinatie van volwassenen > 60 jaar**
  - Zie *Advies 9725 (september 2023)* (bespreking in *Folia oktober 2023*).
  - De Hoge Gezondheidsraad stelt dat RSV-vaccinatie op individuele basis kan aangeboden worden aan patiënten > 60 jaar met minstens één risicofactor voor ernstige RSV-ziekte. Dus: geen advies tot systematische vaccinatie van deze doelgroep. Risicofactoren voor ernstige RSV, zoals gedefinieerd in het Advies van de HGR:
    - chronische luchtwegaandoeningen (COPD, astma, bronchiëctasieën, interstitiële longziekten, chronisch ademhalingsfalen);
    - chronisch hartfalen;
    - chronische nierziekte;
    - diabetes;
    - obesitas;
    - immuundeficiëntie (zoals bij patiënten met solide kanker of hematologische maligniteiten, gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen, solide orgaantransplantatie, allogene celtransplantatie);
    - verblijf in een zorginstelling.
- **Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling**
  - Zie *Advies 9760 (december 2023)*.
  - Voor het RSV-seizoen 2023-2024 “steunt de HGR de individuele toediening van het vaccin bij elke zwangere vrouw die naar verwachting vóór eind maart 2024 zal bevallen”.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Arexvy®:
  - Actieve immunisatie van volwassenen  $\geq$  60 jaar ter preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV.
- Abrysvo®:
  - Actieve immunisatie van volwassenen  $\geq$  60 jaar ter preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV.
  - Passieve bescherming van zuigelingen tot en met 6 maand oud tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen door vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (tussen week 24 en 36 van de zwangerschap).

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Zie 12.1.
- Vooral lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats: meest frequent: pijn; minder frequent: erytheem, zwelling.
- Systemische reacties binnen de dagen na vaccinatie: vooral moeheid. Ook: hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, koorts.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Arexvy®: gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding is niet van toepassing.
- Abrysvo®:
  - Vaccinatie kan gebeuren tussen week 24 en 36 van de zwangerschap (zie ook rubriek “Toediening en





posologie”).

- Er moeten meer gegevens worden verzameld over de veiligheid van de RSV-vaccinatie bij zwangere vrouwen. Hoewel statistisch gezien niet significant was de frequentie van onder andere premature geboorte toch in het nadeel van het RSV-vaccin, en dit blijft een bezorgdheid. Voor meer details, zie Folia januari 2024.

## Interacties

- Zie 12.1.
- De SKP van Abrysvo® beveelt een interval van minstens 2 weken aan tussen toediening van het RSV-vaccin en toediening van het vaccin tegen kinkhoest (zie ook rubriek “Toediening en dosering”).
- De RSV-vaccins kunnen gelijktijdig worden toegediend met het influenzavaccin.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- **Vaccinatieschema volwassenen > 60 jaar (Arexvy® / Abrysvo®):**
  - 1 injectie, intramusculair (bij voorkeur in de musculus deltoideus).
  - De nood voor een herhalingsinenting staat op dit ogenblik niet vast.
- **Vaccinatieschema zwangere vrouwen (Abrysvo®):**
  - 1 injectie intramusculair (musculus deltoideus) tussen week 24 en 36 van de zwangerschap. Rekening houdend met het interval van minstens 2 weken tussen toediening van het kinkhoestvaccin en toediening van het RSV-vaccin beveelt de Hoge Gezondheidsraad de RSV-vaccinatie aan in de loop van de zwangerschapsweken 28 tot 36.
  - De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld.

### 12.1.2. Antibacteriële vaccins

#### 12.1.2.1. Vaccin tegen tetanus

Vaccin met geïnactiveerd tetanus-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (zie 12.1.3).

**Tabel 12c. Vaccinatie tegen tetanus bij wonden (bron: Hoge Gezondheidsraad)**

Vaccinatiestatus	Oppervlakkige en schone wonde	Wonde met risico van tetanus	
Geen of onzekere vaccinatie	Volledige primovaccinatie	Volledige primovaccinatie + specifieke immunoglobulinen	
Onvolledige primovaccinatie	Vaccinatieschema afwerken	Vaccinatieschema afwerken + specifieke immunoglobulinen	
Volledige primovaccinatie			
- Laatste vaccinatie < 5 jaar	—	—	
- Laatste vaccinatie > 5 jaar en < 10 jaar	—	1 dosis van het vaccin	
- Laatste vaccinatie > 10 jaar en < 20 jaar	1 dosis van het vaccin	1 dosis van het vaccin + specifieke	



		immunoglobulinen	
- Laatste vaccinatie > 20 jaar	2 doses van het vaccin met 6 maanden interval	2 doses van het vaccin met 6 maanden interval + specifieke immunoglobulinen	

Kneus- of verbrijzelingswonden, bijtonden, prikonden door houtsplinters of doornen, wonden bevuild met aarde of dierlijke uitwerpselen, wonden die meer dan 6 uur werden verwaarloosd

Vaccin tegen tetanus-difterie-kinkhoest: 2 injecties met een maand interval, gevolgd door een derde injectie 6 tot 12 maanden later

Specifieke immunoglobulinen: zie 12.2.4.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De vaccinatie beschermt tegen tetanus, een aandoening die potentieel zeer ernstig verloopt, en veroorzaakt wordt door het tetanustoxine geproduceerd door *Clostridium tetani*. Regelmatige herhalingsineringen zijn nodig om blijvend te beschermen.
- Bij wonden met risico van tetanus (kneus- of verbrijzelingswonden, bijtonden, prikonden door houtsplinters of doornen, wonden bevuild met aarde of dierlijke uitwerpselen, wonden die meer dan 6 uur werden verwaarloosd) zijn, in functie van de vaccinatiestatus, bijkomende vaccindoses (en eventueel specifieke immunoglobulines) aangewezen: zie Tabel 12c.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen tetanus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).
- Een herhalingsinering wordt in principe om de 10 jaar toegediend (zie Tabel 12b. in 12.1.).
- De vaccinatie tegen tetanus bij wonden wordt samengevat in Tabel 12c. in 12.1.2.1.
- Tijdens de zwangerschap tetanus-primovaccinatie indien geen bewijs van eerdere vaccinatie (HGR, Advies 8754, 2020).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van tetanus, als primovaccinatie of herhalingsinering (afhankelijk van het vaccin).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een tetanus-component, zie
  - 12.1.3.3.
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.6.
  - 12.1.3.7.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Lokale reacties zoals roodheid, pijn en zwelling, en opzetting van de lymfeklieren: vooral bij mensen die reeds meerdere herhalingsineringen gekregen hebben; frequenter en meer uitgesproken naarmate het interval tussen herhalingsineringen korter is.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinering met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie Folia juli 2012].
- Koorts.



## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit. De HGR beveelt tetanus-primovaccinatie tijdens de zwangerschap expliciet aan indien geen bewijs van eerdere vaccinatie.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.
- Primovaccinatie tegen tetanus vanaf de leeftijd van 13 jaar:
  - 2 injecties met een interval van 4 à 6 weken, gevolgd door een derde injectie 6 tot 12 maand later.
  - Een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen wordt gebruikt: zie 12.1.3.3.
- Zwangeren zonder bewijs van eerdere vaccinatie: 2 inentingen tijdens de zwangerschap en een herhalingsinenting post partum.
- Herhalingsinenting tegen tetanus vanaf de leeftijd van 13 jaar:
  - In principe om de 10 jaar.
  - Indien de basisvaccinatie correct is gebeurd en de laatste vaccinatie minder dan 20 jaar voordien is uitgevoerd, volstaat voor de herhalingsinenting één dosis.
  - Indien de laatste vaccinatie meer dan 20 jaar geleden werd uitgevoerd, worden twee injecties met een interval van 6 maanden aanbevolen.
  - Bij twijfel over de basisvaccinatie wordt het schema voor primovaccinatie gebruikt (zie hoger).
  - Herhalingsinentingen dienen te gebeuren met een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen: zie 12.1.3.3.
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): zie HGR, *Advies 9111 (2013)*.
- De immunisatie tegen tetanus bij wonden wordt samengevat in Tabel 12c.

### 12.1.2.2. Vaccin tegen difterie

Vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (zie 12.1.3.).

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden bij voorkeur vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie. **Vanaf de leeftijd van 13 jaar gebruikt men, om het risico van algemene reacties te verminderen, een difterievaccin met gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE).**

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen difterie is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).
- Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, als primovaccinatie of herhalingsinenting (afhankelijk van het vaccin).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een difterie-component, zie



- 12.1.3.3.
- 12.1.3.4.
- 12.1.3.5.
- 12.1.3.6.
- 12.1.3.7.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Een soms pijnlijk erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie *Folia juli 2012*].
- Soms koorts en malaise. Bij het jonge kind zijn algemene reacties met het vaccin tegen difterie zeldzaam.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
- Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend. Herhalingsinentingen vanaf de leeftijd van 13 jaar dienen te gebeuren met een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen: zie 12.1.3.3.
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): zie HGR, *Advies 9111 (2013)*.

### 12.1.2.3. Vaccin tegen kinkhoest

Enkel het vaccin op basis van gezuiverde antigenen (het zogenaamde “acellulaire kinkhoestvaccin”) is beschikbaar, en dit enkel in combinatievaccins (zie 12.1.3.).

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Kinkhoest (pertussis) is vooral bij zuigelingen jonger dan 6 maanden gevaarlijk. Daarom is primovaccinatie in de basisvaccinatieschema's voorzien op zeer jonge leeftijd (eerste dosis op 8 weken, ook bij prematuur geboren kinderen).
- Vaccinatie tijdens de zwangerschap en cocoon-vaccinatie
  - Om de jonge zuigeling ook in de eerste levensmaanden te beschermen beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap aan. Dit bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen week 24 en 32 (maar kan vanaf de 16de week tot aan het einde van de zwangerschap). Observatiele studies wijzen op bescherming van de jonge zuigeling tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest (rond 80% bescherming) en ernstige kinkhoest (combinatie van hospitalisatie en overlijden; rond 60% bescherming) [zie *Folia december 2022*].
  - Als de moeder niet werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap beveelt de HGR aan om haar kort na de bevalling te vaccineren, net als de andere personen in de naaste omgeving van de pasgeborene (cocoon-vaccinatie). Dit omdat adolescenten en volwassenen een belangrijke bron van infectie



vormen met *Bordetella pertussis* voor kinderen die (nog) niet volledig werden gevaccineerd.

- Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap lijkt de jonge zuigeling beter te beschermen dan cocoon-vaccinatie, en is gemakkelijker te organiseren [zie *Folia december 2022*].
- Als adolescenten en volwassenen kinkhoest doormaken, is dit meestal asymptomatisch of met lichte symptomen. Antibiotische behandeling verkort het ziekteverloop niet maar vermindert wel overdracht van de infectie (zie *BAPCOC 11.5.2.12*).
- Bij volwassenen en adolescenten vanaf 13 jaar wordt een vaccin gebruikt met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen.

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen kinkhoest is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1*). Voor het advies van de HGR (Advies 9110, 2014), klik *hier*.
- Vaccinatie van volwassenen ter bescherming van de jonge zuigeling (*Advies 8754, 2020*):
  - herhalingsinenting bij de zwangere vrouw tijdens elke zwangerschap (tussen week 24 en 32, maar kan vanaf de 16de week tot aan het einde van de zwangerschap);
  - indien geen herhalingsinenting tijdens de zwangerschap: onmiddellijk postpartum vaccinatie van de moeder en eenmalige herhalingsinenting bij volwassenen die met de zuigeling in contact komen ("cocoonvaccinatie").

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van kinkhoest, als primovaccinatie of herhalingsinenting (afhankelijk van het vaccin).
- Vaccinatie tijdens de zwangerschap: preventie van kinkhoest bij de zuigeling.
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een kinkhoest-component, zie
  - 12.1.3.3.
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.7.

### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

### Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie *Folia juli 2012*].
- Koorts, prikkelbaarheid.
- Hoge koorts, hypotone episodes, convulsies (met of zonder koorts) (zelden).

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit. De Hoge Gezondheidsraad beveelt kinkhoestvaccinatie aan voor alle zwangere vrouwen tijdens elke zwangerschap tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap: zie rubrieken "Plaatsbepaling" en "Advies Hoge Gezondheidsraad".
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### Interacties

- Zie 12.1.



## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- De risico's en baten moeten goed afgewogen worden indien bij een vroegere vaccinatie tegen kinkhoest binnen de 48 uur na vaccinatie hoge koorts, hypotonie of aanhoudend huilen of binnen de 3 dagen na vaccinatie convulsies (met of zonder koorts) zijn opgetreden.

## Toediening en posologie

- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.
- Herhalingsinenting van adolescenten en volwassenen: één dosis van het vaccin met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen (in combinatie met het vaccin tegen tetanus en difterie, zie 12.1.3.3.).
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): zie HGR, Advies 9111 (2013).

### 12.1.2.4. Vaccin tegen *Haemophilus influenzae* type b

Vaccin met een capsulair polysacharide van *Haemophilus influenzae* type b (Hib), geconjugeerd aan een eiwit. Het monovalente vaccin is niet meer beschikbaar in België. Er zijn wel gecombineerde vaccins beschikbaar die Hib bevatten (zie 12.1.3.7.).

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Vaccinatie heeft als doel de preventie van invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* type b, vooral meningitis en epiglottitis.
- De ernstige vormen van infectie treden meestal vóór de leeftijd van 18 maanden op. Daarom is primovaccinatie in de basisvaccinatieschema's voorzien op zeer jonge leeftijd (eerste dosis op 8 weken). Na de leeftijd van 2 jaar beveelt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie tegen Hib alleen nog aan voor kinderen met risico van invasieve infecties (asplenie, immunodeficiëntie). Vanaf de leeftijd van 5 jaar heeft vaccinatie tegen Hib geen zin meer, tenzij bij bepaalde immuungedeprimeerde patiënten en patiënten met asplenie [zie Advies HGR, Advies 9158 (2019)]. Wanneer het monovalent vaccin (Act Hib®) moet gebruikt worden, en niet het hexavalent vaccin, kan dit ingevoerd worden vanuit het buitenland (zie Int.2.2.15.).
- Het vaccin beschermt niet tegen infecties van de luchtwegen door niet-ingekapselde *Haemophilus influenzae*.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van invasieve infecties door Hib, als primovaccinatie of herhalingsinenting (zie ook 12.1.3.7.).

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Koorts, rash, prikkelbaarheid, slaperigheid, langdurig huilen: zelden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen



klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.

- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- Zie 12.1.

## Bijzondere voorzorgen

- Ook bij een gevaccineerd kind moet bij vermoeden van ernstige infectie door *Haemophilus influenzae* type b, onmiddellijk een antibiotische behandeling ingesteld worden.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie bij zuigelingen: zie Tabel 12a. in 12.1.
- Primovaccinatie na de leeftijd van 12 maanden: één dosis volstaat bij immunocompetente personen.

### 12.1.2.5. Vaccin tegen meningokokkeninfecties

Er zijn in België drie soorten meningokokkenvaccins:

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De incidentie van invasieve meningokokkenziekte is laag, maar morbiditeit en mortaliteit zijn belangrijk. Het risico van meningokokkeninfectie bestaat op elke leeftijd, maar is het grootst bij jonge kinderen en bij adolescenten.
- In tegenstelling tot andere meningokokkentypes kan voor **meningokokken B** geen geconjugeerd polysaccharidevaccin ontwikkeld worden, wat een nadeel is voor de immunogeniciteit van de vaccins tegen meningokok B.
- **Vaccins tegen meningokokken van serogroep B**
  - De vaccins tegen meningokokken van serogroep B induceren geen effect op orofaryngeaal dragerschap, en dus geen effect op transmissie en geen groepsimmunitet.
  - Er is een vaccin dat kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 2 maanden (Bexsero®) en een vaccin dat kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 10 jaar (Trumenba®).
    - Bexsero® beschermt de gevaccineerde zuigeling partieel tegen invasieve meningokokken B-infectie. De bescherming houdt waarschijnlijk 2 jaar aan [zie Folia augustus 2023].
    - Trumenba®, het andere vaccin tegen meningokokken B, is enkel te gebruiken vanaf de leeftijd van 10 jaar [zie Recente informatie [zie Recente informatie in Folia oktober 2019].
    - Er zijn geen vergelijkende studies tussen Bexsero® en Trumenba®.
  - De onduidelijkheid over de grootte van de werkzaamheid en de beschermingsduur van de vaccinatie tegen deze zeer ernstige maar zeldzame infectie veroorzaakt een blijvend dilemma, waarbij ook de kosten-effectiviteitsaspecten wegen: zie Folia augustus 2023.
  - Vaccinatie tegen meningokokken B is niet opgenomen in het basisvaccinatieschema van de Hoge Gezondheidsraad (zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad").
- **Geconjugeerde vaccins tegen meningokokken van serogroep C**
  - De vaccins tegen meningokokken van serogroep C induceren ook bij zeer jonge kinderen een goede immunorespons, en induceren groepsimmunitet.
  - De exacte beschermingsduur is niet bekend, maar er zijn signalen van gedaalde immuniteit tegen de adolescentie.
- **Geconjugeerde vaccins tegen meningokokken ACWY**
  - De vaccins tegen meningokokken ACWY induceren een goede immunorespons.
  - De exacte beschermingsduur is niet gekend. De hoeveelheid antistoffen en de bescherming tegen invasieve ziekte nemen vanaf 3 à 5 jaar na vaccinatie af, zeker als kinderen al jong zijn gevaccineerd.





- Bij toediening op de leeftijd van 11 jaar of ouder is voor Nimenrix® gedurende 10 jaar een persisterende immuunrespons vastgesteld.
- Vaccinatie tegen meningokokken ACWY is opgenomen in het basisvaccinatieschema van de Hoge Gezondheidsraad (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”).
  - **Vaccinatie van contacten van een index-patiënt** met invasieve meningokokkenziekte (post-expositievaccinatie, bv. in scholen of sportclubs):
    - Voor de organisatie/implementatie van post-expositie vaccinatie wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen: *Vlaamse Gemeenschap*; *Fédération Wallonie-Bruxelles (région Wallone (AVIQ), Bruxelles Capitale)*.
    - Voor de aanbevelingen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: *website Vlaamse Gemeenschap* en *website Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ)*.
  - **Reizen** [zie *Folia mei 2019* en *Wanda voor artsen (Meningococcal disease)*]:
    - Meningokokkenmeningitis is in de gordel ten zuiden van de Sahara endemisch. Vaccinatie tegen meningokokken ACWY is aangewezen bij reizigers die tijdens het droge seizoen (van eind december tot eind juni) in de landen van de subsaharische meningitisgordel reizen, en er in nauw contact komen met de plaatselijke bevolking (bv. reizen met openbaar vervoer), of er gedurende meer dan 4 weken verblijven, of bij mensen met een dysfunctionele milt (bv. bij sikkelcelanemie).
    - Vaccinatie tegen meningokokken ACWY wordt geëist door de autoriteiten in Saoedi-Arabië voor pelgrims naar Mekka (vanaf leeftijd van 2 jaar).
  - **Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen)** [situatie op 01/01/2024].
    - De vaccins tegen meningokokken worden niet terugbetaald.
    - Nimenrix® (vaccin tegen meningokokken ACWY) wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: zie *Tabel 12a*.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- De Hoge Gezondheidsraad beveelt in haar advies van juli 2019 (*Advies 9485*, met discussie in *Folia oktober 2019*) aan om het vaccin tegen meningokokken van serogroep C te vervangen door het vaccin tegen meningokokken A,C,W en Y en ook op de leeftijd van 15-16 jaar een dosis van het vaccin tegen meningokokken A,C,W en Y toe te dienen. Vooral bijkomende bescherming tegen serogroepen W en Y wordt beoogd.
- De Hoge Gezondheidsraad raadt systematische vaccinatie met het vaccin tegen meningokokken van serogroep B niet aan (*HGR, Advies 9485, 2019*). De HGR stelt dat de vaccinatie “op individuele basis” te overwegen is bij kinderen van 2 maanden tot 5 jaar en bij adolescenten tussen 15 en 19 jaar. Argumenten tegen systematische vaccinatie van zuigelingen zijn de lage kosten-efficiëntie (duur vaccin en zeldzame ziekte) en het feit dat er geen groepsimmunitet wordt opgewekt. Het vaccin wordt wel aangeraden bij risicogroepen (personen met asplenie en bepaalde andere vormen van immunodeficiëntie).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- **Vaccins tegen meningokokken serogroep B:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 maanden (Bexsero®) of vanaf 10 jaar oud (Trumenba®).
- **Vaccins tegen meningokokken serogroep C:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep C bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 maanden.
- **Vaccins tegen meningokokken serogroep A, C, W en Y:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groepen A, C, W en Y bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 weken (Nimenrix®) of vanaf 2 jaar oud (Menveo®).

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*





## Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats: zeer frequent.
- Koorts, hoofdpijn, myalgie, rash, slaperigheid en prikkelbaarheid, diarree, nausea: frequent. De incidentie van koorts neemt toe wanneer bij jonge kinderen Bexsero® tegelijkertijd met andere vaccins wordt toegediend.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- Zie 12.1.

## Bijzondere voorzorgen

- Ook bij een gevaccineerd kind moet bij vermoeden van ernstige infectie door meningokokken, onmiddellijk een antibiotische behandeling ingesteld worden.
- Ook bij een gevaccineerde persoon dient, in geval van contact met een patiënt met meningokokkeninfectie, antibioticaprofylaxe te worden overwogen. Hierover wordt best advies gevraagd bij de bevoegde diensten infectieziektebestrijding. Zie *website Vlaamse Gemeenschap*. Voor de Federatie Wallonië-Brussel, zie *website Région wallonne (AVIQ)* en *website Bruxelles Capitale*.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Vaccin tegen meningokokken C: primovaccinatie bij kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1*.
- Vaccin tegen meningokokken ACWY:
  - In verband met de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: Nimenrix® vanaf de leeftijd van 6 weken; Menveo® vanaf 2 jaar.
  - Primovaccinatie bij kinderen volgens Advies HGR (ter vervanging van monovalent vaccin tegen meningokok C): 1 dosis op de leeftijd van 15 maanden; herhalingsinenting op de leeftijd van 15 à 16 jaar.
  - In kader van reizen (zie Wanda voor artsen (*Meningococcal disease*):
    - Kinderen vanaf 1 jaar en volwassenen: 1 injectie, minstens 10 dagen vóór het vertrek (in sommige gevallen van immuundepressie worden 2 doses aanbevolen).
    - Kinderen jonger dan 1 jaar:
      - kind 6 weken tot 6 maanden: 2 inentingen met een interval van 2 maanden;
      - kind 6 maanden tot 1 jaar: 1 inenting;
      - wanneer gevaccineerd werd vóór de leeftijd van 1 jaar, moet op de leeftijd van 1 jaar een booster worden gegeven, tenminste 2 maanden na de laatste dosis;
    - Bij blijvende blootstelling wordt een herhalingsinenting aanbevolen.
  - Indien eerder een vaccin tegen meningokok serogroep C alleen werd toegediend, mag het vaccin tegen meningokokken ACWY pas na een interval van ten minste twee weken toegediend worden.
- Vaccin tegen meningokokken B (niet opgenomen in het basisvaccinatieschema).
  - In verband met de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: Bexsero® vanaf de leeftijd van 2 maanden; Trumenba® vanaf de leeftijd van 10 jaar.
  - Zuigelingen < 1 jaar (voorkeurschema van de HGR): 1 dosis op 8 weken, 2 dosis op 16 weken, gevolgd door een herhalingsinenting op de leeftijd van 11 à 14 maanden. Wanneer tegelijkertijd toegediend met een vaccin van het basisvaccinatieschema kan preventief toediening van paracetamol overwogen worden.



- Adolescenten (15-19 jaar) en risicogroepen: twee injecties met minstens 1 maand interval (Bexsero®) of een interval van 6 maand (Trumenba®); bij personen uit de risicogroepen is een herhalingsinenting te overwegen.

### 12.1.2.6. Vaccin tegen pneumokokkeninfecties

Er zijn twee soorten vaccins tegen pneumokokkeninfecties beschikbaar:

- een niet-geconjugerd polysaccharidevaccin tegen 23 types pneumokokken (PPV23),
- geconjugerde polysaccharidevaccins tegen 13 (PCV13), 15 (PCV15) of 20 (PCV20) types pneumokokken. PCV10 is niet meer beschikbaar sinds januari 2022.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 12.1.*
- De immuunrespons op niet-geconjugerde pneumokokkenvaccins is meestal minder dan op de geconjugerde vaccins, met waarschijnlijk ook minder bescherming.
- Volwassenen [*zie Folia november 2022*]
  - Volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties (o.a. patiënten met immunodepressie) zijn de prioritaire doelgroep voor vaccinatie. Bij andere doelgroepen met veel lager risico, zoals de gezonde 65-plussers, dienen de winst, de risico's en de kostprijs te worden afgewogen, maar hiervoor zijn niet altijd alle elementen beschikbaar.
  - Gegevens uit degelijke klinische studies over de bescherming van volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties en patiënten met belangrijke comorbiditeit ontbreken nog steeds voor alle pneumokokkenvaccins.
  - Bij ouderen zonder belangrijke comorbiditeit werd met PPV23 en PCV13 in sommige studies partiële bescherming gezien tegen invasieve pneumokokkeninfecties (o.a. bacteriëmie). Met PCV13 werd ook partiële bescherming gezien tegen *community-acquired* pneumonie (CAP) voor de serotypes die in het vaccin aanwezig zijn.
  - Er zijn geen studies met klinische eindpunten met PCV15 en PCV20. PCV15 is ten opzichte van de gemeenschappelijke serotypes even immunogeen als PCV13. PCV20 is ten opzichte van de gemeenschappelijke serotypes even immunogeen als PCV13 et PPV23, behalve voor serotype 8: de immuunrespons op serotype 8 (*predominant in België in 2021*) was lager met PCV20 dan met PPV23 en behaalde nipt niet de grens van "non-inferioriteit".
- Kinderen [*zie Folia maart 2023 en Folia april 2024*]
  - Vaccinatie van zuigelingen en kinderen met het geconjugerd polysaccharidevaccin PCV13 biedt een gedeeltelijke bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties (bv. bacteriëmie, meningitis); de bescherming tegen middenoorontsteking en pneumonie is minder zeker.
  - De drie geconjugerde polysaccharidevaccins (PCV13, PCV15 en PCV20) zijn vergund bij zuigelingen, kinderen en adolescenten.
    - De immuunrespons van PCV15 was ten opzichte van de immuunrespons van PCV13 niet-inferieur voor de gemeenschappelijke serotypes (alhoewel globaal de immuunrespons numeriek iets lager was voor PCV15 dan PCV13) en superieur voor de twee bijkomende serotypes in PCV15.
    - De immuunrespons van PCV20 ten opzichte van PCV13 was lager voor de gemeenschappelijke serotypes en superieur voor de bijkomende subtypes. De lagere immuunrespons voor de gemeenschappelijke subtypes zou een impact kunnen hebben op de beschermingsduur. Er is voor PCV20 (schema 3+1) bij de zuigelingen één inenting meer nodig dan voor PCV13 en PCV15 (schema 2+1). De baten-risicoverhouding van PCV20 met het gangbare 2+1 schema werd door EMA als ongunstig beoordeeld (onvoldoende werkzaamheid). [*Zie Folia april 2024*]
    - Gegevens over klinische bescherming door PCV15 en PCV20 ontbreken spijtig genoeg.
- Continu opvolgen van de evolutie van de epidemiologie en de circulerende serotypes, zowel bij zuigelingen en kinderen, als bij volwassenen, is zeer belangrijk. Er is immers beschreven dat grootschalige en langdurige toepassing van deze vaccins kan leiden tot een verschuiving naar serotypes



die niet in het vaccin zijn opgenomen. Door een stijging van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties door serotype 19A bij jonge kinderen werd in 2019 voor het basisvaccinatieschema overgeschakeld van PCV10 naar PCV13 [zie *Folia augustus 2019*], en werd in 2021 het vaccinatieschema aangepast bij de kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”).

- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/04/2024]
  - Prevenar 20® (PCV20, tevoren Apexxnar®) wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald bij volwassenen uit een aantal risicogroepen (klik op ter hoogte van de specialiteit). De vermelding “derdebetalersregeling van toepassing” op het voorschrift volstaat om terugbetaling te verkrijgen. De andere vaccins tegen pneumokokken worden niet terugbetaald.
  - Prevenar 13 (PCV13) wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: zie *Tabel 12a*.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Volwassenen
  - HGR, *Advies 9674, september 2022*
  - Vaccinatie tegen pneumokokken wordt aanbevolen bij:
    - volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties (16-85 jaar): patiënten met immunodepressie, met anatomische of functionele asplenie, met sikkelcelanemie of hemoglobinopathie, met lekkage van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat;
    - volwassenen met comorbiditeit (50-85 jaar): chronisch hart-, long-, lever- of nierlijden, chronische neuromusculaire aandoeningen met risico van aspiratiepneumonie; diabetici, personen met alcoholafhankelijkheid, rokers;
    - gezonde volwassenen van 65 tot 85 jaar.
  - Pneumokokkenvaccinatie na de leeftijd van 85 jaar kan individueel overwogen worden (gebrek aan gegevens over werkzaamheid).
- Kinderen
  - Vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties is opgenomen in het basisvaccinatieschema. Bij zuigelingen en kinderen wordt in beide gemeenschappen PCV13 gebruikt: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
  - Volgend op de indicatie-uitbreiding van PCV15 naar kinderen en adolescenten besluit de HGR dat PCV13 en PCV15 gelijkwaardige opties zijn voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokken, *HGR, Advies 9746, januari 2023*). Preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen zijn voor de HGR het belangrijkste doel van de basisvaccinatie. Serotype 19A, aanwezig in PCV13 én in PCV15, is momenteel de belangrijkste oorzaak van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen < 2 jaar, met daarnaast ook een belangrijk aandeel van serotypes die noch in PCV13, noch in PCV15 aanwezig zijn.
  - De HGR heeft geen advies uitgebracht over gebruik van PCV20 bij zuigelingen en kinderen (situatie op 01/04/2024).
  - Specifieke vaccinatieschema's worden voorgesteld bij kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties: zie advies van de HGR (*Advies 9600, 2021*). Daarbij wordt een onderscheid gemaakt tussen kinderen met “hoog risico” en kinderen met “matig verhoogd risico” (zie rubriek “Toediening en dosering”).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-geconjugerd pneumokokkenvaccin (PPV23): actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in het vaccin, bij personen vanaf de leeftijd van 2 jaar met een verhoogd risico van pneumokokkeninfectie.
- Geconjugerde pneumokokkenvaccins (PCV13, PCV15, PCV20): actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in de vaccins, bij zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 weken, kinderen, adolescenten en volwassenen.



## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

## Ongewenste effecten

- Erytheem, induratie en pijn op de injectieplaats (frequent).
- Koorts, spier- of gewrichtspijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Bijzondere voorzorgen

- Een herhalingsinenting met PPV23 na een eerdere toediening van PPV23 mag ten vroegste gebeuren na drie jaar, dit om het risico van lokale en systemische reacties te beperken.
- Gezien de ernst van pneumokokkeninfecties, vooral bij patiënten met splenectomie en bij ouderen, moet elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, onmiddellijk worden behandeld met antibiotica. Dit geldt ook voor gevaccineerde patiënten, gezien de bescherming door de vaccins onvolledig is, en niet alle serotypes aanwezig zijn in de vaccins.

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- **Volwassenen** (Advies HGR, september 2022, zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad” voor details over de doelgroepen)
  - Primovaccinatie
    - Voorkeurschema bij alle doelgroepen: 1 dosis PCV20.
    - Alternatief schema: 1 dosis PCV15, gevolgd door 1 dosis PPV23 met een interval van
      - minstens 8 weken bij de volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties en de volwassenen met co-morbiditeit,
      - minstens 1 jaar bij de gezonde personen tussen 65 en 85 jaar.
    - Tweedekeuzeschema bij de gezonde personen tussen 65 en 85 jaar: 1 dosis PPV23
  - Herhalingsinenting:
    - volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties: 1 dosis PPV23 om de 5 jaar.
    - volwassenen met co-morbiditeit: éénmalig 1 dosis PPV23, 5 jaar na de primovaccinatie. Bij ernstige onderliggende comorbiditeit is 1 dosis PPV23 om de 5 jaar te overwegen.
    - gezonde personen tussen 65 en 85 jaar: geen herhalingsinenting aanbevolen.
  - Bij personen die in het verleden enkel gevaccineerd zijn met PPV23, wordt 1 dosis PCV20 aanbevolen, met nadien PPV23 voor de eventuele herhalingsinenting(en).
  - Bij personen die in het verleden reeds gevaccineerd zijn met PCV13, wordt enkel PPV23 aanbevolen (herhalingsinenting(en)).
  - Indien beslist wordt om een persoon ouder dan 85 jaar te vaccineren, beveelt de HGR het schema zoals voorgesteld bij “gezonde personen tussen 65 en 85 jaar” aan.
- **Kinderen** (Advies HGR)
  - **Kinderen zonder verhoogd risico.** Het schema voor de primovaccinatie is gelijk voor PCV13 en PCV15
    - Zuigelingen: 3 dosissen (2+1), op de leeftijd van 8 weken, 16 weken en 12 maanden (zie ook *Tabel 12a in 12.1.*).



- Prematuren (< 37 weken): 4 dosissen (3+1), op de leeftijd van 8 weken, 12 weken, 16 weken en 12 maanden.
- **Kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties**, met onderscheid tussen kinderen met “hoog risico” (kinderen met immuundepressie, met anatomische of functionele asplenie, met lekkage van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat) en kinderen met “matig verhoogd risico” (bv. kinderen met chronische hart-, long-, nier- of leveraandoeningen):
  - Kinderen met verhoogd risico van 2 tot 12 maanden oud: het basisvaccinatieschema (PCV13) + herhalingsinenting met PCV13 minstens 8 weken na de leeftijd van 1 jaar (enkel bij de kinderen met “hoog risico”) + 1 dosis PPV23 na de leeftijd van 2 jaar.
  - Kinderen met verhoogd risico ouder dan 1 jaar: specifieke schema's worden voorgesteld, in functie van eerdere vaccinaties tegen pneumokokken en in functie van “hoog risico” of “matig verhoogd risico”.
  - Een herhalingsinenting met PPV23 om de 5 jaar wordt aanbevolen bij de kinderen met “hoog risico”.

### 12.1.2.7. Vaccin tegen tuberculose (BCG)

Vaccin met levende, verzwakte bacteriën.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De indicaties voor BCG-vaccinatie in België zijn zeer beperkt, met een maximale leeftijdsgrens van 5 jaar (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”). BCG-vaccinatie geeft bij pasgeborenen en kinderen een bescherming van 50-70% tegen de ontwikkeling van alle vormen van tuberculose en 75-90% tegen meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose, gedurende 10 jaar. Het vaccin biedt geen of zeer beperkte bescherming bij volwassenen.
- De bacteriën in het vaccin zijn niet overdraagbaar.
- Reizen: Er is geen indicatie voor BCG-vaccinatie voor de gewone reiziger [zie Wanda voor artsen (*Tuberculosis*) en *Folia de mai* 2019].

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 8821, 2013*.
- Vaccinatie is te overwegen bij kinderen jonger dan 5 jaar die voor een langere tijd naar een hoogendemische regio reizen, bv. wanneer een kind van immigranten langdurig of frequent naar het land van herkomst gaat (zie Wanda voor artsen (*Tuberculosis*)).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen tuberculose.

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”);
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1.)
- Acute of chronische infecties, ook tuberculeuze infecties.
- Slechte algemene toestand.

#### Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Koorts.



- Veralgemeende infectie en osteomyelitis (zeldzaam).
- Huidulcera met trage evolutie en etterige lymfadenitis (zeldzaam).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Levende vaccins worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
  - Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor...) werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden [*HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- **Borstvoeding:** er zijn onvoldoende gegevens om een risico-inschatting te maken. Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Bijzondere voorzorgen

- Bij een gevaccineerde persoon heeft de tuberculinetest een veel geringere diagnostische waarde, en het vals gevoel van veiligheid kan de diagnose van tuberculose vertragen.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen" en *Folia maart 2021*].

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De toediening gebeurt strikt intradermaal.
- Eénmalige toediening.
- Op dit ogenblik is het BCG-vaccin niet beschikbaar in België. Een apotheker in het bezit van een voorschrift op naam en een artsenverklaring, kan het invoeren [*zie Inl.2.2.15.*].

### 12.1.2.8. Vaccin tegen buiktyfus

Er is in België één type vaccin beschikbaar: het injecteerbare vaccin met een capsulair polysacharide. Het orale vaccin met levende, verzwakte bacteriën, is niet meer beschikbaar sinds april 2021.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Bescherming is aanwezig vanaf de derde week na de vaccinatie, en duurt ongeveer 3 jaar.
- De bescherming is niet volledig (60-70%). Algemene hygiënische maatregelen zijn dan ook uiterst belangrijk.
- Reizen: vaccinatie wordt vooral aanbevolen bij reizen langer dan 3 weken naar het Indisch subcontinent (India, Pakistan, Bangladesh, Nepal) [zie Wanda voor artsen: *Typhoid fever* en *Typhoid fever vaccination* en *Folia mei 2019*].



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen buiktyfus veroorzaakt door *S. typhi*, vanaf de leeftijd van 2 jaar.

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, koorts, hoofdpijn, artralgieën, myalgieën en huidreacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap (injecteerbaar vaccin):** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding (injecteerbaar vaccin):** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*
- Het vaccin moet bewaard worden in de koelkast.

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar: één injectie, minstens 14 dagen vóór vertrek.

### 12.1.2.9. Vaccin tegen cholera

Vaccin met geïnactiveerde *Vibrio cholerae* serogroep O1 bacteriën en het recombinante choleratoxinesubunit B. Het vaccin is niet meer beschikbaar sinds juli 2021.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Dit oraal toe te dienen vaccin biedt bescherming tegen *V. cholerae* serogroep O1, maar de bescherming is slechts gedeeltelijk en tijdelijk; het vaccin beschermt niet tegen *V. cholerae* serogroep O139 of andere *Vibrio*-species. De Wereldgezondheidsorganisatie ziet een plaats voor cholera-vaccinatie in gebieden endemisch voor cholera, tijdens humanitaire crises met risico van cholera en tijdens cholera-uitbraken, maar steeds in combinatie met andere preventieve maatregelen en controlestrategieën [*WHO position paper, 2017*].
- Reizen: vaccinatie tegen cholera is niet aangewezen voor de gewone reiziger [*zie Folia mei 2019*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen ziekte door *Vibrio cholerae* serogroep O1 bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar.

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*
- Acute gastro-intestinale aandoening.

## Ongewenste effecten

- Vooral milde gastro-intestinale klachten (abdominale pijn, krampen, nausea, diarree).





- Koorts (zelden).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- *Zie 12.1.*
- Verminderde doeltreffendheid van het vaccin bij associëren met chloroquine.

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Het vaccin wordt oraal toegediend, na mengen met een waterstofcarbonaatoplossing bereid uit het erbij gevoegde bruisgranulaat.

### 12.1.3. Gecombineerde vaccins

#### 12.1.3.1. Vaccin tegen mazelen, bof en rubella

Gecombineerd vaccin met levende verzwakte virussen.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen mazelen, *zie 12.1.1.2.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen bof, *zie 12.1.1.3.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen rubella, *zie 12.1.1.4.*
- Omdat de monovalente vaccins niet meer beschikbaar zijn, wordt het gecombineerd vaccin toegediend op alle leeftijden wanneer vaccinatie tegen mazelen, bof of rubella aangewezen is.
- Zuigelingen en kinderen: vaccinatie tegen bof-mazelen-rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema: *zie Tabel 12a.*
- Volwassenen:
  - personen geboren na 1970 die als kind geen of slechts 1 inenting kregen: vaccinatie tegen bof-mazelen-rubella is aanbevolen [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*].
  - personen geboren vóór 1970: deze personen worden als immuun beschouwd omdat deze aandoeningen vóór 1970 endemisch waren in België.
  - vrouwen met zwangerschapswens, *zie 12.1.1.4.*
- De virussen in het vaccin zijn niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag (door de mazelen-component) vertoont [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9158 (2019) IC-patiënten en vaccinatie*].
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024]
  - De vaccins tegen bof-mazelen-rubella worden terugbetaald door het RIZIV (categorie b).
  - M.M.R. VaxPro® wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*
  - M.M.R. VaxPro® wordt ook gratis aangeboden door de gemeenschappen bij bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b.*

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema (*zie Tabel 12a. in 12.1.*).





- Zie ook 12.1.2., 12.1.3. en 12.1.4.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen mazelen, bof en rubella bij kinderen vanaf 12 maanden (uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 9 maanden).

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*);
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* dans 12.1.).
- Niet-behandelde actieve tuberculose (risico van exacerbatie).

## Ongewenste effecten

- Lokale reacties, zoals branderig gevoel op de injectieplaats, vooral bij subcutane toediening.
- Koorts, soms hoog, na 5 à 10 dagen.
- Exantheem en/of gewrichtspijn na 5 à 10 dagen.
- Adenopathie (zeldzaam).
- Ontsteking parotisklieren.
- Trombocytopenie en purpura: zeer zeldzaam.
- Zwakker uitvallen of zelfs negativeren van tuberculinetest tot zes weken na de inenting.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - Wanneer de moeder geen of onvoldoende antistoffen tegen rubella heeft, kan zij gevaccineerd worden met het vaccin tegen bof-mazelen-rubella tijdens de periode van borstvoeding (ook dadelijk na de bevalling). Heel zelden zijn milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

## Interacties

- Zie 12.1.
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubella-vaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op het zelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- Attent zijn op het feit dat koorts laattijdig kan optreden.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [zie 12.1. *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* en *Folia maart 2021*].



## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie van kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.
- Wanneer een kind vóór de aanbevolen leeftijd van 12 maanden “voorlopig” gevaccineerd wordt, bv. in het kader van een reis, geldt dit niet als basisvaccinatie. Het kind moet op de leeftijd van 12 maanden een definitieve inenting krijgen (minstens 1 maand na de “voorlopige” inenting) en daarna het gewone vaccinatieschema volgen.
- Indien vaccinatie van een volwassene aangewezen is (bv. bij volwassenen die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet tegen gevaccineerd werden): 2 doses met een interval van minstens 4 weken; wanneer in het verleden reeds één dosis werd gegeven, volstaat één bijkomende dosis.

### 12.1.3.2. Vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella

Gecombineerd vaccin met levende verzwakte virussen.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen mazelen, zie 12.1.1.2..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen bof, zie 12.1.1.3..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen rubella, zie 12.1.1.4..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen varicella (windpokken), 12.1.1.9.1..
- De indicaties van dit gecombineerde vaccin zijn beperkt om volgende redenen:
  - Varicella is voor het overgrote deel van de kinderen een onschuldige zelflimiterende infectie. Bijgevolg zit vaccinatie tegen varicella niet in de basisvaccinatiekalender. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) raadt systematische vaccinatie van kinderen niet aan. De HGR beveelt vaccinatie wel aan bij bepaalde risicogroepen van kinderen, adolescenten en volwassenen (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad” in 12.1.1.9.).
  - Daarenboven is er met het gecombineerde vaccin een hoger risico van lokale reacties en van koortsconvulsies dan met het vaccin tegen mazelen-bof-rubella en het vaccin tegen varicella (zie rubriek “Ongewenste effecten”).
  - Voor optimale bescherming tegen varicella zijn twee doses noodzakelijk met een interval van 4 à 6 weken. Bij toediening van twee doses van het gecombineerde vaccin bof-mazelen-rubella-varicella met dit interval is er op korte tijd tweemaal blootstelling aan de bof-mazelen-rubella-componenten, wat onnodig is.
- De virussen in het vaccin zijn niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag (door de mazelen- en varicella-component) vertoont [Hoge Gezondheidsraad, *Advies 9158 (2019) IC-patiënten en vaccinatie*].

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.1.2., 12.1.1.3., 12.1.1.4. en 12.1.1.9.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen mazelen, bof, rubella en varicella bij kinderen vanaf 12 maanden (uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 9 maanden).

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).;



- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1.).

### Ongewenste effecten

- Lokale reacties op de injectieplaats: frequenter dan met het vaccin tegen mazelen-bof-rubella en het vaccin tegen varicella.
- Hoger risico van koortsconvulsies na toediening van de eerste dosis van het gecombineerde vaccin bij kinderen van 12 maand tot 12 jaar ten opzichte van gelijktijdige toediening op verschillende plaatsen van het vaccin tegen bof-mazelen-rubella en het vaccin tegen varicella.

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - De beperkte gegevens wijzen niet op negatieve gevolgen bij de zuigeling wanneer de moeder werd gevaccineerd tijdens de periode van borstvoeding. Heel zelden zijn met het vaccin bof-mazelen-rubella milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

### Interacties

- *Zie 12.1.*
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubella-varicella-vaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op het zelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

### Bijzondere voorzorgen

- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek “Bijzondere voorzorgen” en Folia maart 20211*].

#### 12.1.3.3. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid) en *Bordetella pertussis*-antigenen (gereduceerde hoeveelheid).

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, *zie 12.1.2.3.*
- De afzonderlijke vaccins en het vaccin tegen difterie-tetanus zijn niet meer beschikbaar in België. Daarom wordt dit gecombineerd vaccin bij alle personen > 13 jaar toegediend wanneer vaccinatie tegen difterie, tetanus of kinkhoest nodig is.
- Deze vaccins met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg) kunnen gebruikt worden bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen, zowel



voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden bij voorkeur andere vaccins gebruikt, met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie.

- *Zie Tabel 12c.* i.v.m. de vaccinatie tegen tetanus bij wonden.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - Boostrix® wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald door het RIZIV (categorie b, klik op **b** ! ter hoogte van de specialiteit).
  - Boostrix® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*
  - Boostrix® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen bij bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b.*

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.*

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus en kinkhoest.
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 4 jaar, maar zie rubriek “Plaatsbepaling”).
  - Primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie bij adolescenten en volwassenen.
- Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling.

### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### 12.1.3.4. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), *Bordetella pertussis*-antigenen (gereduceerde hoeveelheid) en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.

### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, *zie 12.1.2.3.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, *zie 12.1.2.3.*
- Deze vaccins met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg) kunnen gebruikt worden bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio bij voorkeur andere vaccins gebruikt, met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie.
- De afzonderlijke vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest, en het vaccin tegen difterie-tetanus zijn niet meer beschikbaar in België.

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest en polio:
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 3 jaar, maar zie rubriek “Plaatsbepaling”).
  - Primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie bij adolescenten en volwassenen.
- Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### 12.1.3.5. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (zuigelingen en kinderen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, zie 12.1.2.1..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, zie 12.1.2.2..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, zie 12.1.2.3..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, zie 12.1.2.3..
- Dit vaccin is bestemd voor gebruik bij kinderen jonger dan 13 jaar. Vanaf de leeftijd van 13 jaar worden andere vaccins gebruikt, met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg).
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - Infanrix-IPV® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: zie Tabel 12a.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest en polio:
  - Primovaccinatie van zuigelingen.
  - Herhalingsinenting van kinderen jonger dan 13 jaar.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie Folia juli 2012].

### 12.1.3.6. Vaccin tegen difterie-tetanus-polio (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid) en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.



## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, zie 12.1.2.1..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, zie 12.1.2.2..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, zie 12.1.2.3..
- Deze vaccins met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) kunnen gebruikt worden bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting (ook al staat primovaccinatie niet als indicatie vermeld in de SKP's). Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen difterie-tetanus bij voorkeur andere vaccins gebruikt, met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1. en 12.1.2.2.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus en polio:
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 6 jaar, maar zie rubriek "Plaatsbepaling").

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### 12.1.3.7. Hexavalent vaccin (zuigelingen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen, een capsulaire polysaccharide van *Haemophilus influenzae type b* (Hib) geconjugeerd aan een eiwit, antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes, en biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, zie 12.1.2.1..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, zie 12.1.2.2..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, zie 12.1.2.3..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, zie 12.1.2.3..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen Hib, zie 12.1.2.4..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis B, zie 12.1.1.7..
- Het hexavalente vaccin is geschikt voor de primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar.
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - Hexyon® wordt gratis aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap in het kader van de basisvaccinatie: zie Tabel 12a.
  - Vaxelis® wordt gratis aangeboden door de Federatie Wallonië-Brussel in het kader van de basisvaccinatie: zie Tabel 12a.



## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.2.1., 12.1.2.2., 12.1.2.3., 12.1.2.4., 12.1.1.1. en 12.1.1.7.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest, hepatitis B, polio en invasieve infecties door Hib:
  - Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen.

### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

### 12.1.3.8. Gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd hepatitis A-virus en biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis A, zie 12.1.1.6..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis B, zie 12.1.1.7..
- Dit vaccin heeft zin bij personen met risico van blootstelling aan zowel hepatitis A- als hepatitis B-virus (o.a. bepaalde beroepsgroepen, sommige reizigers).
- Dit gecombineerd vaccin is niet geschikt voor vaccinatie na contact met een hepatitis A-patiënt (*post exposure profylaxe*): het bevat een te lage dosis hepatitis A-antigeen.
- Terugbetaling (situatie op 01/01/2024):
  - Het vaccin wordt door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's terugbetaald voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico [zie [www.fedris.be](http://www.fedris.be); zoekterm: "terugbetaling van vaccins"].
  - Het vaccin wordt niet terugbetaald door het RIZIV.
- Reizen: wanneer bescherming tegen zowel hepatitis A als hepatitis B aangewezen is. Bij gebruik van het gecombineerde vaccin zijn er vóór vertrek minstens 2 dosissen nodig, omdat dit vaccin slechts de helft hepatitis A-antigeen bevat [zie 12.1.1.6., 12.1.1.7., Wanda voor artsen (*Hepatitis A en Hepatitis B*), en *Folia mei 2019*].

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.1.6. en 12.1.1.7.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van hepatitis A en hepatitis B bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar (Twinrix Adult®) en van kinderen en adolescenten van 1 tot en met 15 jaar oud (Twinrix Paediatric®).

### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.



## Toediening en posologie

- Volwassenen en kinderen: schema 0-1-6 maanden, d.w.z. twee injecties met een interval van één maand, gevolgd door een derde dosis na 6 maanden.
- In kader van reizen: voor optimale bescherming zeker twee doses vóór vertrek.
- Bij kinderen van 1 tot en met 15 jaar wordt de pediatrie vorm gebruikt.
- Het gecombineerde vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt bij voorkeur intramusculair toegediend. Subcutane toediening is te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq$  23 of diameter  $\leq$  0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

### 12.1.3.9. Diverse antibacteriële vaccins

De doeltreffendheid van deze producten is niet bewezen. De huidige gegevens ondersteunen hun gebruik niet.

## 12.2. Immunoglobulinen

Deze bereidingen uit humaan plasma bestaan vooral uit IgG-immunoglobulinen die de meest reactieve antilichamen zijn; ook geringe hoeveelheden IgA, IgM en andere plasmaproteïnen zijn aanwezig.

De *polyvalente humane immunoglobulinen*, ook standaardimmunoglobulinen genoemd, bevatten wisselende hoeveelheden antivirale en antibacteriële antilichamen, evenals antitoxines tegen tetanus en difterie.

De *specifieke humane immunoglobulinen*, ook hyperimmune immunoglobulinen genoemd, worden bereid uit plasma van patiënten in een convalescentieperiode of die onlangs immuun geworden zijn door inenting.

### 12.2.1. Polyvalente immunoglobulinen

Door een tekort aan plasma zijn de immunoglobulinen slechts beperkt beschikbaar. Het FAGG geeft aanbevelingen om de gevolgen van dit tekort te beperken: zie *Goed om te weten mei 2019, FAGG aanbevelingen (21/12/2021)* en *Folia mei 2022*.

#### Plaatsbepaling

- Het beschermend effect van immunoglobulinen houdt slechts enkele maanden aan, soms slechts enkele weken.
- Voor hepatitis A *post exposure profylaxe* zijn vaccinatie en de toediening van immunoglobulinen mogelijk. Gezien hepatitis A immunoglobulinen niet meer beschikbaar zijn in België, wordt alleen vaccinatie (zie 12.1.1.6.) aanbevolen (zie *Wanda voor artsen, Aanbevelingen in Brussel en Wallonië, Aanbevelingen in Vlaanderen, HGR advies 8815*). Bij bestaand leverlijden is er een hoger risico op een fulminante hepatitis A en is toediening van immunoglobulinen volgens sommige richtlijnen aangewezen; deze immunoglobulinen moeten echter ingevoerd worden uit het buitenland (zie *aanbevelingen in Vlaanderen*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

De SKP's dienen geraadpleegd te worden voor de specifieke indicaties van elke specialiteit. De voornaamste indicaties zijn:

- Agammaglobulinemieën en ernstige hypogammaglobulinemieën.
- Idiopathische trombocytopenische purpura.
- Syndroom van Guillain-Barré en ziekte van Kawasaki.
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP).
- Multifocale motore neuropathie (MMM).

#### Contra-indicaties

- IgA-deficiëntie met aanwezigheid van anti-IgA-antilichamen.





## Ongewenste effecten

- Pijn op de injectieplaats.
- Anafylactische reacties, vooral bij patiënten met immunodeficiëntie: zelden.

## Interacties

- Wanneer in de laatste drie maanden immunoglobulinen toegediend werden, kan de vaccinatie met levende vaccins minder doeltreffend zijn, en kan het wenselijk zijn de vaccinatie uit te stellen.

## Toediening en posologie

- De dosering van immunoglobulinen wordt aangepast naargelang de antilichaamtiter van de patiënt, de indicatie en het lichaamsgewicht.
- Sommige bereidingen van immunoglobulinen worden in infuus gegeven in geval van zeer ernstige infecties bij congenitaal of verworven tekort aan immunoglobulinen, wanneer een vlotte werking gewenst is.

### 12.2.2. Specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B

#### Plaatsbepaling

- De specialiteiten die beschikbaar zijn in België hebben in de SKP als enige indicatie de preventie van herinfectie in het kader van levertransplantatie door hepatitis B-geïnduceerd leverfalen. Ze mogen alleen gebruikt worden voor deze indicatie.
- Voor de twee hierna vermelde indicaties dienen specialiteiten te worden ingevoerd uit het buitenland [zie *Inl.2.2.15.*]. Bepaalde specialiteiten uit het buitenland zijn wel vergund voor deze indicaties.
  - Contact met het HBs-antigeen bij een niet-gevaccineerde persoon: specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B zijn doeltreffend indien ze toegediend worden binnen de eerste 7 dagen na contact; terzelfder tijd kan het vaccin op een andere plaats worden ingespoten. De noodzaak om hepatitis B-immunoglobulinen toe te dienen na prikaccident dient individueel beoordeeld te worden (*HGR Advies 8429*).
  - Pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder: specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B worden binnen de 12 uur na de geboorte toegediend, samen met het vaccin tegen hepatitis B (op een andere plaats) (zie *12.1.1.7.*). Voor de indicatie bij pasgeborenen is er mogelijkheid van terugbetaling van de ingevoerde specialiteit onder bepaalde voorwaarden.

### 12.2.3. Specifieke immunoglobulinen tegen rabiës

Immunoglobulinen tegen rabiës zijn in België alleen beschikbaar via het Instituut voor Tropische geneeskunde (ITG). Het ITG is telefonisch bereikbaar voor overleg: klik [hier](#) voor contactgegevens tijdens en buiten de kantooruren. Voor meer informatie: zie *Wanda voor artsen* en *Folia november 2017*].

In verband met het vaccin tegen rabiës, zie *12.1.1.8.*

### 12.2.4. Specifieke immunoglobulinen tegen tetanus

#### Plaatsbepaling

- De Hoge Gezondheidsraad beveelt deze immunoglobulinen aan in geval van een wonde met risico van tetanus bij niet-immune personen of bij twijfel over de immuniteit (*HGR advies 8819*); actieve immunisatie met tetanusantoxine wordt tegelijkertijd gestart (zie *Tabel 12c. in 12.1.2.1.*).
- Bij bewezen tetanus worden curatief hoge doses van deze immunoglobulinen toegediend.
- Er is geen specialiteit op basis van immunoglobulinen tegen tetanus meer beschikbaar in België. Ze kan ingevoerd worden vanuit het buitenland door een apotheker op basis van een voorschrift op naam en een artsenverklaring [zie *Inl.2.2.15.*]. Antitetanus-immunoglobulinen zijn ook beschikbaar in de



spoedopnamediensten van de ziekenhuizen.

### 12.2.5. Specifieke immunoglobulinen tegen cytomegalovirus (CMV)

#### Plaatsbepaling

- Deze immunoglobulinen hebben in de SKP als indicatie de profylaxe van klinische manifestaties van cytomegalovirusinfectie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan, vooral bij ontvangers van een transplantaat.

### 12.2.6. Anti-D immunoglobulinen

Anti-D immunoglobulinen zijn specifieke antilichamen gericht tegen rhesus(D)-antigeen van humane erythrocyten. Ze worden bekomen uit het plasma van rhesus-negatieve immune donoren.

#### Plaatsbepaling

- Anti-D immunoglobulinen worden gegeven ter preventie van de vorming van antirhesus-antilichamen bij rhesus-negatieve vrouwen met een rhesus-positief kind. Het doel is om bij een latere zwangerschap met een rhesus-positief kind, het kind te beschermen tegen hemolytische anemie en de complicaties ervan; deze preventieve toediening beschermt praktisch volledig.
- Anti-D immunoglobulinen worden ook binnen 72 uren gegeven wanneer niet-zwangere rhesus-negatieve vrouwen die nog zwanger kunnen worden per vergissing een rhesus-positieve bloedtransfusie gekregen hebben.

#### Ongewenste effecten

- Lichte lokale reactie.
- Koorts: zelden.

#### Toediening en posologie

- Preventief bij rhesus-negatieve moeder: een dosis na 26-28 weken zwangerschap, een tweede dosis zo snel mogelijk (zeker binnen de 72 uur) na de bevalling.
- Antenatale profylaxe na zwangerschapscomplicaties of miskraam: een dosis zo snel mogelijk (zeker binnen de 72 uur).
- Na rhesus-positieve transfusie bij een rhesus-negatieve vrouw: een dosis zo snel mogelijk (zeker binnen de 72 uur) na de bloedtransfusie.

## 12.3. Immunomodulatoren

In dit hoofdstuk worden besproken:

- immunosuppressiva bij transplantatie
- middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

### 12.3.1. Immunosuppressiva bij transplantatie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- antilymfocyttaire immunoglobulinen
- anti-proliferatieve geneesmiddelen: azathioprine, mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur
- basiliximab
- calcineurine-inhibitoren: ciclosporine en tacrolimus
- mTOR-inhibitoren: everolimus en sirolimus.

Ook corticosteroïden (zie 5.4.) worden gebruikt in het kader van immuunsuppressie. Vele antitumorale stoffen (zie 13. Antitumorale middelen) hebben een immunosuppressief effect, maar hun ongewenste effecten zijn dikwijls te uitgesproken om hun gebruik buiten de oncologie toe te laten (met uitzondering van methotrexaat en een aantal



biologische middelen).

## Plaatsbepaling

- **De immunosuppressiva zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Gebruik bij weefsel- of orgaantransplantatie
  - Het doel van immunosuppressie is het voorkomen of afremmen van afstotingsreacties (*host versus graft disease*) of van reacties van het transplantaat tegen de gastheer (*graft versus host disease*).
  - In de initiële fase na een orgaantransplantatie ligt de nadruk op intensieve immunosuppressie om een acute afstotingsreactie te voorkomen. Er wordt gebruik gemaakt van immunosuppressiva aan hoge doseringen of van de toevoeging van inductietherapie (bv. met antilymfocyttaire immunoglobulinen of basiliximab).
  - De onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie is gebaseerd op een bi-of tritherapie met een combinatie van immunosuppressiva met een verschillend werkingsmechanisme (*zie Folia juni 2023*). Vaak gaat het om een combinatie van een calcineurine-inhibitor (ciclosporine of tacrolimus), een anti-proliferatief geneesmiddel (mycofenolzuur of azathioprine) en meestal ook corticosteroïden. De mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus) zijn alternatieven.
  - Ruxolitinib, gebruikt voor de behandeling van graft versus host disease, wordt vermeld in 13.2.2.11..
- Andere indicaties
  - Azathioprine, ciclosporine en mycofenolzuur worden ook gebruikt bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

## Contra-indicaties

- Vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op bacteriële, virale, mycotische en opportunistische infecties. Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie zoals hepatitis B, hepatitis C, BK-virus-geassocieerde nefropathie en JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (vooral lymfoproliferatieve kankers en huidkanker).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - De immunosuppressiva zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. **Van de hier vermelde immuunsuppressiva geldt deze contra-indicatie zeker voor antilymfocyttaire immunoglobulinen, mycofenolzuur, everolimus en sirolimus.** Voor de andere immunosuppressiva zijn er klinische gegevens (vooral voor azathioprine en ciclosporine) die erop wijzen dat het beperkte risico voor het kind niet opweegt tegen de voordelen van de behandeling bij de moeder.
  - Theoretisch bestaat er een teratogeen risico indien de partner van de vrouw behandeld wordt met één of ander immunosuppressivum. **Dit geldt waarschijnlijk voor mycofenolzuur.**
- Borstvoeding: er kan een risico zijn van nadelige effecten bij het kind door het gebruik van antilymfocyttaire immunoglobulinen, ciclosporine, mycofenolzuur, everolimus, en sirolimus tijdens de periode van borstvoeding.

## Bijzondere voorzorgen

- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- Vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen:
  - Zie advies van de Hoge Gezondheidsraad (*Advies 9158, 2019, klik hier*). De aandachtspunten uit het



Advies werden besproken in *Folia maart 2021*. Overleg met de specialist is aan te raden.

- Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten op immuunsuppressiva. Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- **Indien mogelijk**, de vaccinaties uitvoeren **vóór de start** van de immuunsuppressie. Bij levende vaccins minstens 4 weken ervoor; bij niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor. Na stoppen van de immuunsuppressieve geneesmiddelen moet meerdere weken tot maanden gewacht worden om te vaccineren met levende vaccins.

### 12.3.1.1. Antilymfocyttaire immunoglobulinen

Deze immunoglobulinen worden opgewekt bij konijnen door toediening van humane lymfocyten.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Actieve infectie.
- Ernstige trombocytopenie.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- *Cytokine release* syndroom (febriële reacties, misselijkheid, tachycardie).
- Hematologische stoornissen (trombocytopenie, leukopenie en anemie).
- Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock (zelden).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Antilymfocyttaire immunoglobulinen zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.* en SKP
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.1.2. Azathioprine

Azathioprine is afgeleid van 6-mercaptopurine en werkt als een antagonist van de purines.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Azathioprine wordt ook gebruikt bij sommige auto-immune aandoeningen.

#### Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Overgevoeligheid aan mercaptopurine.
- Zeer lage of afwezige thiopurine S-methyltransferase (TPMT)-activiteit.



## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische toxiciteit: leukopenie, trombocytopenie (zie “Bijzondere voorzorgen”).
- Mogelijk verhoogd risico op macrofaagactivatiesyndroom.
- Zelden: hepatotoxiciteit, cholestase, pancreatitis, colitis, diverticulitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Geen aanwijzingen voor een teratogeen effect. Af te raden in het 3 trimester van de zwangerschap gezien het risico op beenmergsuppressie bij het kind en het risico op neonatale CMV-infectie.
- Indien de behandeling met azathioprine essentieel is voor de gezondheid van de vrouw kan de behandeling voortgezet worden tijdens de zwangerschap.

## Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.
- Vertraging van de afbraak van azathioprine met verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met xanthine-oxydase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat).
- Melk of zuivelproducten bevatten xanthine-oxidase dat een farmacokinetische interactie kan geven met azathioprine (verlaagde plasmaspiegel). Tabletten mogen niet binnen 1 uur voor of binnen 3 uur na consumptie van melk of zuivelproducten toegediend worden.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1. en SKP
- Dosering van het enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT) wordt aanbevolen alvorens de behandeling te starten, wegens hoger risico op trombocytopenie bij TPMT-deficiëntie.
- Een strikte opvolging van de bloedformule is aangewezen.
- Vaccinatie tegen herpes zoster is sterk aangeraden vóór starten van de behandeling bij patiënten die niet beschermd zijn.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.

### 12.3.1.3. Basiliximab

Basiliximab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-2 receptor (CD25-antigeen) op geactiveerde T-lymfocyten.

## Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.

## Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Actieve infectie.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.



- Verhoogd risico op kanker.
- Anemie, hyperkaliëmie, hypercholesterolemie, stijging creatinine, hypofosfatemie.
- Gastro-intestinale stoornissen, hypertensie, perifeer oedeem.
- Zelden ernstige allergische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Geen gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare contraceptie is vereist tijdens en tot 16 weken na de behandeling.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.* en SKP.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.1.4. Calcineurine-inhibitoren

Ciclosporine en tacrolimus remmen de activering van T-lymfocyten via de inhibitie van calcineurine. De calcineurine-inhibitor pimecrolimus wordt enkel topisch toegepast en wordt besproken in 15.12.. Tacrolimus voor topisch gebruik wordt eveneens besproken in 15.12..

#### 12.3.1.4.1. Ciclosporine

### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*

### Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Nierinsufficiëntie, behalve bij nefrotisch syndroom geassocieerd met een lichte tot matige nierinsufficiëntie.
- UVB-bestraling of PUVA-behandeling bij psoriasis.
- Bij gebruik bij nefrotisch syndroom, reumatoïde artritis en psoriasis: niet-gecontroleerde hypertensie, niet-gecontroleerde infecties, maligniteiten.

### Ongewenste effecten

- **Ciclosporine is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen (vooral leukopenie), hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglycemie.
- Nefrotoxiciteit, hyperkaliëmie, hyperuricemie, hypomagnesiëmie.
- Hypertensie, hirsutisme, hypertrichose, acne, myalgie, spierkrampen.
- Gastro-intestinale stoornissen (waaronder maagulcus), tandvleeshyperplasie.
- Neurologische effecten waaronder convulsies, paresthesie en zelden posterieur reversibel encefalopathie syndroom.
- Zelden trombotische microangiopathie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Bij gebruik tijdens zwangerschap: verhoogd risico op infectie (vooral CMV-infectie) bij de pasgeborene als



gevolg van beenmergdepressie.

## Interacties

- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen en NSAID's.
- Verhoogd risico van spieraantasting uitgelokt door statines.
- Ciclosporine is een substraat van CYP3A4, en substraat en sterke inhibitor van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Ciclosporine verhoogt de plasmaconcentraties van statines, bosentan en ambrisentan door inhibitie van de transporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus).

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1., en SKP.
- Monitoring van de concentraties van ciclosporine in vol bloed is aangewezen.
- Regelmatig controleren van het kaliumgehalte (zie Inl.6.2.7), het magnesiumgehalte, leverfunctie en de nierfunctie.
- Bloeddruk moet gevolgd worden.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.1.4.2. Tacrolimus

#### Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.
- Tacrolimus is ook beschikbaar voor toepassing op de huid bij atopische dermatitis (zie 15.12.).

#### Contra-indicaties

- Overgevoeligheid aan macroliden.
- Dailiport®: ook allergie voor pinda of soja.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- **Tacrolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen (waaronder ulceratie en perforatie), hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglykemie, diabetes.
- Huidreacties (bv. jeuk, uitslag, alopecie) en zelden toxische epidermale necrolyse.
- Dyspneu, parenchymale longafwijkingen, pleurale effusie.
- Pijn (gewrichten, rug, extremiteiten), spierkrampen.
- Hypertensie, bloedingen, veneuze trombo-embolie, perifere vasculaire aandoeningen, cardiale effecten (vooral tachycardie en ischemische coronaire aandoeningen); zelden trombotische microangiopathie.
- Nefrotoxiciteit; elektrolytenstoornissen: vooral hyperkaliëmie en ook magnesium- en calciumverlies.
- Neurologische effecten: bv. perifere neuropathie, convulsies en zelden posterieure reversibele encefalopathie syndroom; psychische stoornissen (bv. insomnia, angst, depressie, hallucinaties); oorsuizen.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.1.
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

## Interacties

- Tacrolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus).

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1., en SKP.
- Formuleringen met directe of verlengde afgifte zijn onderling **niet uitwisselbaar**. Medicatiefouten hebben al geleid tot transplantaatafstoting.
- Monitoring van volbloedconcentraties van tacrolimus is noodzakelijk.
- Tijdens de vroege post transplantatieperiode: regelmatige controle van o.a. bloeddruk, ECG, bloedanalyse (glycemie, kaliumgehalte (zie Inl.6.2.7), nierfunctie, Epstein-Barrvirus, ...), neurologische en visuele status.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.1.5. Imlifidase

## Plaatsbepaling

- Sommige patiënten die wachten op een orgaantransplantatie kunnen voorafgaand donorspecifieke antilichamen (DSA) hebben ontwikkeld tegen bepaalde HLA (*Human Leucocyte antigen*)-antigenen van een potentiële donor. Aanwezigheid van DSA wordt aangetoond door een positieve kruisproef. De DSA kan de "gesensibiliseerde" patiënt ontwikkeld hebben als gevolg van een eerdere orgaantransplantatie, zwangerschap of bloedtransfusie. Sterk gesensibiliseerde patiënten hebben antilichamen tegen meerdere HLA-antigenen wat mede de kans op het vinden van een passende donor bepaalt. Indien er ook antilichamen tegen HLA-antigenen aanwezig zijn die frequent voorkomen in de populatie donors, is de kans klein dat de patiënt een transplantatie kan ondergaan.
- Imlifidase is een desensibiliseringsbehandeling voor bepaalde sterk gesensibiliseerde patiënten met het oog op een niertransplantatie. De werking van het enzyme imlifidase bestaat uit een verlaging van de DSA-spiegel door de specifieke splitsing van IgG waardoor transplantatie mogelijk wordt.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Trombotische trombocytopenische purpura (TTP).

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties.
- Infuusgerelateerde reacties.
- Stijging leverenzymen.





## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap is een contra-indicatie voor niertransplantatie.

### Interacties

- Een tijdsinterval wordt aanbevolen tussen de toediening van imlifidase en geneesmiddelen op basis van humane of konijnen-IgG (zie SKP).

### Bijzondere voorzorgen

- De nodige infectieprofylaxe voor niertransplantatie is vereist. Indien na de behandeling met imlifidase de transplantatie niet doorgaat, moet nog steeds gedurende 4 weken profylactische orale antibiotica tegen luchtwegpathogenen worden toegediend.
- Na een behandeling met imlifidase kan de vaccinbescherming tot 4 weken verminderd zijn.
- Andere geneesmiddelen op basis van IgG kunnen door imlifidase geïnactiveerd worden (zie interacties).

### 12.3.1.6. mTOR-inhibitoren

Everolimus en sirolimus remmen de activatering van T-cellen via de inhibitie van mTOR.

#### 12.3.1.6.1. Everolimus

##### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Everolimus wordt ook, in hoge doses, gebruikt in de oncologie: *zie 13.2.2.9.*

##### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

##### Ongewenste effecten

- **Everolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, leverfunctiestoornissen, hyperlipidemie, diabetes.
- Trombotische microangiopathie (vooral in combinatie met een calcineurine-inhibitor).
- Hypertensie, veneuze trombo-embolie, epistaxis.
- Angio-oedeem (vooral in combinatie met ACE-remmer), acne, huiduitslag.
- Myalgie, artralgie, insomnia, angst, erectiestoornissen, menstruatiestoornissen.
- Perifeer oedeem, verstoorde wondheling, mogelijk kaakbeenecrose.
- Afhankelijk van het getransplanteerde orgaan (zie SKP) ook vaak: trombocytopenie, pericardeffusie, lymfocèle, pleurale effusie, hoesten, dyspnee, proteïnurie, renale tubulusnecrose.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Everolimus is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 8 weken na de behandeling.
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

### Interacties

- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.



- Everolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1. en SKP.
- Monitoring van de concentratie van everolimus in volbloed is aangewezen.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.1.6.2. Sirolimus

#### Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.
- Sirolimus wordt ook, in hoge doses, in de oncologie gebruikt (indicatie niet in de SKP vermeld).

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Allergie voor pinda's of soja.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- **Sirolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij BK-virus geassocieerde nefropathie en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglykemie, diabetes.
- Gastro-intestinale stoornissen, pancreatitis, stomatitis, ascites.
- Hypokaliëmie, hypofosfatemie, stijging in LDH en creatinine, proteïnurie.
- Trombotische microangiopathie (vooral in combinatie met een calcineurine-inhibitor).
- Hypertensie, lymfocèle, veneuze trombo-embolie, tachycardie, pericardeffusie.
- Interstitiële longziekte, pleura-effusie, epistaxis.
- Uitslag, acne, artralgie, osteonecrose, menstruatiestoornissen, eierstokcysten.
- Oedeem, perifeer oedeem, pijn, verstoorde wondheling, overgevoelighedsreacties.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.1.
- Sirolimus is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 12 weken na de behandeling.
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

#### Interacties

- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.
- Sirolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).



## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.*
- Monitoring van de concentratie van sirolimus in volbloed is aangewezen.
- Profylaxe voor infectie wordt aanbevolen voor *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie en cytomegalovirus-ziekte.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.1.7. Mycofenolzuur

Mycofenolaat mofetil is een prodrug van mycofenolzuur. Mycofenolzuur is een inhibitor van het inosinemonofosfaat-dehydrogenase (IMPDH), een sleutelenzym in de synthese van guanosine. Deze inhibitie heeft een cytostatisch effect op T- en B-lymfocyten.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- **Mycofenolzuur is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij hepatitis B, hepatitis C en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen: leukopenie, trombocytopenie en anemie.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Neurologische stoornissen (o.a. convulsies, hypertonie en paresthesie).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Mycofenolzuur is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en borstvoeding.
- **Mycofenolzuur heeft een teratogeen, abortief en mutageen effect. Bij gebruik bij de vrouw is een betrouwbare anticonceptie (bij voorkeur dubbele anticonceptie) aangewezen voor de start van de behandeling, tijdens de behandeling en tot 6 weken nadien. Mannen moeten een condoom gebruiken tijdens en tot 90 dagen na hun behandeling.**

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.* en SKP.
- Twee negatieve zwangerschapstesten (8-10 dagen interval) zijn vereist vóór de start van de behandeling (zie SKP).
- Voorzichtigheid bij risicofactoren voor gastro-intestinale bloedingen en perforatie.
- Vermijd gebruik bij erfelijke deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (HGPRT).
- Bloeddonatie is niet toegelaten tijdens en tot 6 weken na de behandeling. Sperma doneren is niet toegelaten tijdens en tot 90 dagen na de behandeling.



- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2. Middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- TNF-remmers
- Interleukine-inhibitoren
- Interferonen
- Immunomodulators gebruikt bij multiple sclerose
- Proteïne-kinase-inhibitoren (niet-oncologisch)
- Complement-inhibitoren
- Diverse immunomodulators.

Ook corticosteroiden (zie 5.4.), leflunomide (zie 9.2.3.), methotrexaat (zie 13.1.2.1.), azathioprine (zie 12.3.1.2.), ciclosporine (zie 12.3.1.4.1.), mycofenolzuur (zie 12.3.1.7.) en pirfenidon (zie 4.3.3.) hebben een immuunsuppressief effect en worden soms gebruikt bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

#### Plaatsbepaling

- Immunomodulators worden over het algemeen gebruikt bij matig tot ernstige vormen van immuungemedieerde aandoeningen na falen van klassieke middelen.
- Chronische immuungemedieerde aandoeningen omvatten o.a. multiple sclerose (zie 10.14.), inflammatoire darmziekten (zie 3.7), glomerulonefritis, reumatoïde artritis (zie 9.2.), psoriatische artritis, spondyloarthropathieën, *lupus erythematosus*, astma (zie 4.1.), psoriasis (zie 15.8.), atopische dermatitis, hidradenitis suppurativa, alopecia areata, uveïtis en chronische rhinosinusitis met neuspoliepen.
- Vele antitumorale middelen (zie 13. Antitumorale middelen) hebben een immuunsuppressief effect, maar hun ongewenste effecten zijn dikwijls te uitgesproken om gebruik buiten de oncologie toe te laten.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Rekening houdend met de zeer specifieke indicatiestelling van deze producten wordt in de rubriek "Indicaties" slechts een summier aanduiding gegeven. Voor meer informatie wordt verwezen naar de SKP's.

#### Contra-indicaties

- Vaccinatie met levende vaccins.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Er zijn voor de meeste van deze middelen zeer weinig gegevens over de veiligheid tijdens de zwangerschap. Sommige zijn gecontra-indiceerd of worden afgeraden vanaf het 3e trimester van de zwangerschap, voor andere zijn er beperkte maar geruststellende gegevens. De SKP dient te worden geraadpleegd in verband met de duur van de anticonceptie na stoppen van de behandeling met specialiteiten die gecontra-indiceerd zijn.**
- Placentapassage van monoklonale antilichamen neemt gradueel toe vanaf het 2e trimester van de zwangerschap. Gebruik in deze periode, heeft als gevolg dat deze middelen nog enige tijd aanwezig zijn in het plasma bij de pasgeborene met risico van immuunsuppressie. Indien de behandeling werd voortgezet na de 22e zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij de zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (voor infliximab tot de leeftijd van 1 jaar) [zie *Folia maart 2021*].
- **Borstvoeding:** Voor meerdere middelen zijn er weinig of geen gegevens over de veiligheid bij de mens (bv. Interleukine-inhibitoren). Bij een aantal middelen wordt vermeld dat door blootstelling via de



moedermelk nadelige effecten bij het kind niet uitgesloten zijn (bv. tofacitinib, abatacept, apremilast en teriflunomide).

## Bijzondere voorzorgen

- Vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen:
  - Zie advies van de Hoge Gezondheidsraad (*Advies 9158, 2019, klik hier*). De aandachtspunten uit het Advies werden besproken in *Folia maart 2021*. Overleg met de specialist is aan te raden.
  - Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten op immunosuppressiva. Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
  - **Indien mogelijk**, de vaccinaties uitvoeren **vóór de start** van de immunosuppressie. Bij levende vaccins minstens 4 weken ervoor; bij niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor. Na stoppen van de immunosuppressieve geneesmiddelen moet meerdere weken tot maanden gewacht worden om te vaccineren met levende vaccins.

### 12.3.2.1. TNF-remmers

Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab en infliximab inhiberen het TNF (*Tumor Necrosis Factor*), een cytokine betrokken bij ontstekingsprocessen. Ze hebben een uitgesproken immuunmodulerend effect.

## Plaatsbepaling

- In verband met reumatoïde artritis: *zie 9.2. en Folia d'octobre 2020*.
- In verband met inflammatoir darmlijden: *zie 3.7.*
- In verband met psoriasis: *zie 15.8.*
- De TNF-remmers worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen (bv. methotrexaat), en dikwijls in associatie (bv. met methotrexaat).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Adalimumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, van uveïtis, van psoriasis en van inflammatoir darmlijden.
- Certolizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van psoriasis.
- Etanercept: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van psoriasis.
- Golimumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van inflammatoir darmlijden.
- Infliximab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, van psoriasis en van inflammatoir darmlijden.

## Contra-indicaties

- Actieve bacteriële of virale infectie, o.a. actieve tuberculose.
- Matig en ernstig hartfalen.
- Vaccinatie met levende vaccins. Bij zuigelingen die in utero waren blootgesteld aan een TNF-remmer wordt toediening van een levend vaccin gedurende de eerste 6 levensmaanden afgeraden.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van infecties (bv. tuberculose, hepatitis B).
- Bovenop het verhoogd risico door de onderliggende ziekte, is er een stijging in het risico op niet-melanoom huidkanker en mogelijk een gering toegenomen risico op lymfomen door TNF-remmers (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats bij subcutane injectie.
- Huidreacties, o.a. pruritus en een psoriatische reactie.
- Hoofdpijn, duizeligheid, neuropathie.
- Gastro-intestinale stoornissen.



- Allergische reacties.
- Verergeren en ontstaan van ernstig hartfalen.
- Verergeren en mogelijk uitlokken van opstoten van demyeliniserende aandoeningen zoals multiple sclerose.
- Hematologische stoornissen die soms ernstig zijn (beenmergdepressie): zeer zelden.
- Ontwikkeling van antilichamen tegen TNF-remmers. Sommige studies vinden een verband tussen de ontwikkeling van antilichamen tegen een TNF-remmer en een verminderde werkzaamheid.
- Ontwikkeling van auto-antilichamen, zelden gepaard gaande met lupusachtig syndroom.
- Infliximab: ook infuusreacties, vooral anafylaxie (gaande tot shock) tijdens of enkele uren na het infuus (frequent in de eerste maanden van de behandeling of na herstarten van de behandeling). Laattijdige overgevoeligheidsreacties, 3 tot 12 dagen na de toediening, kunnen optreden (vooral wanneer de behandeling na meerdere jaren wordt herstart).

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Met TNF-remmers is er enige ervaring, met geruuststellende gegevens; dit geldt vooral voor adalimumab en certolizumab. Er zijn daarentegen zeer weinig gegevens over golimumab. Wegens een mogelijk risico van immunosuppressie bij de pasgeborene bij gebruik in het derde trimester, kan overwogen worden om TNF-remmers vóór het derde trimester te stoppen indien de ziekte in remissie is en de kans op herstel klein is.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immunosuppressie) [*zie Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- De toediening van **een levend vaccin** aan een zuigeling die borstvoeding krijgt terwijl de moeder infliximab krijgt, wordt niet aanbevolen. Tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.

### Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een TNF-remmer dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden. In geval van actieve tuberculose bij een patiënt onder behandeling met een TNF-remmer, dient de TNF-remmer te worden gestopt [*zie Folia september 2005*].
- Voorafgaande opsporing van hepatitis B en hepatitis C wordt aangeraden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van maligne aandoeningen; 5 jaar complete remissie wordt vaak vooropgesteld alvorens een behandeling met een TNF-remmer te starten, overleg met de oncoloog is aangewezen.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- De behandeling met een TNF-remmer dient gestaakt te worden bij de ontwikkeling van een lupusachtig syndroom en de aanwezigheid van antilichamen tegen dubbelstrengig DNA
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Infliximab: opvolgen voor anafylactische reacties na toediening (reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn) en opvolgen voor laattijdige overgevoeligheidsreacties tot 12 dagen na toediening.

#### 12.3.2.2. Interleukine-inhibitoren

Interleukine-inhibitoren remmen de biologische activiteit van de betreffende interleukine (IL), met remming van het ontstekingsproces.



Basiliximab (gericht tegen IL-2) wordt besproken bij de immunosuppressiva bij transplantatie (zie 12.3.1.3).

### **12.3.2.2.1. IL-1 inhibitoren**

Het gaat om anakinra en canakinumab.

#### **Plaatsbepaling**

- In verband met chronische artritis, zie 9.2..
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Anakinra: bepaalde vormen van gewrichtslijden, auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen en ernstige COVID-19.
- Canakinumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen.

#### **Contra-indicaties**

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (zie *Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats; zelden DRESS-syndroom.
- Hematologische stoornissen (bv. neutropenie).
- Anakinra: ook stijging cholesterolspiegel; soms allergische reacties (tot anafylaxie); meldingen van leveraantasting.
- Canakinumab: ook verminderde creatinineklaring, proteïnurie, abdominale pijn, vertigo, musculoskeletale pijn, asthenie.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen, ook tot 3 maanden na stoppen bij canakinumab.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie *Folia maart 2021*].

#### **Interacties**

- Gelijktijdig gebruik met een TNF-remmer wordt afgeraden wegens verhoogd risico op ernstige infecties.

#### **Bijzondere voorzorgen**

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Frequentie controles van hematologische parameters zijn noodzakelijk.
- Alertheid voor triggers van macrofaagactivatiesyndroom bij de ziekte van Still: symptomen van infectie of verergering van de ziekte van Still.
- Alertheid voor DRESS-syndroom (vooral bij systemische juveniele idiopathische artritis) (zie *Inl.6.2.6*).
- In verband met vaccinaties van patiënten die immunosuppressiva nemen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".



- Anakinra: controle van leverwaarden gedurende de eerste maand in verband met meldingen van leveraantasting.

#### 12.3.2.2.2. IL-4/IL-13 inhibitoren

Het gaat om dupilumab.

##### Plaatsbepaling

- In verband met astma: *zie 4.1*.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten, het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid en hoge kostprijs.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van bepaalde vormen van astma, atopische dermatitis, chronische rinosinusitis met neuspoliepen, prurigo nodularis en eosinofiele oesofagitis.

##### Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

##### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties: conjunctivitis en orale herpes vooral bij atopische dermatitis.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Eosinofilie (meestal voorbijgaand).
- Artralgie.
- Oogaandoeningen: vooral (allergische) conjunctivitis maar ook o.a. keratitis en blefaritis; zelden ulceratieve keratitis.
- Zelden: overgevoelighedsreacties (tot anafylaxie, maximaal 7 dagen na injectie).

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].

##### Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling met dupilumab opstart.
- Alertheid voor oogsymptomen in verband met conjunctivitis of keratitis gerelateerd aan dupilumab (vooral bij atopische dermatitis). Een oftalmologisch onderzoek is nodig indien conjunctivitis niet verdwijnt na een standaardbehandeling of bij tekenen of symptomen die wijzen op keratitis.
- Abrupt stoppen van corticosteroiden (eender welke toedieningsweg) na start van dupilumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- Bij astma: dupilumab mag niet gebruikt worden voor het behandelen van acute astmasymptomen, exacerbaties, bronchospasmen of status asthmaticus.
- Eosinofiele aandoeningen werden gemeld bij de behandeling van astma: alertheid voor vasculitische rash, verslechterende pulmonale symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie. Vooral bij een dosisverlaging van orale corticosteroiden.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere





biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: zie 12.3.2. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.

### 12.3.2.2.3. IL-5 inhibitoren

Het gaat om benralizumab, mepolizumab en reslizumab. Benralizumab en mepolizumab worden subcutaan toegediend. Reslizumab wordt intraveneus toegediend.

#### Plaatsbepaling

- In verband met astma: zie 4.1.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten, het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid en hoge kostprijs.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van bepaalde vormen van astma.
- Mepolizumab: ook ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, eosinofiele granulomatose met polyangiitis en hypereosinofiel syndroom.

#### Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Injectie- of infuusgerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (soms laattijdig, zelden anafylaxie).
- Benralizumab: ook faryngitis.
- Mepolizumab: ook infecties (onderste luchtweginfectie, urineweginfectie, faryngitis), abdominale pijn, rugpijn, eczeem.
- Reslizumab: ook stijging van creatinekinase.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, **dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie Folia maart 2021].

#### Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling opstart met IL-5 inhibitoren.
- Abrupt stoppen van corticosteroiden (eender welke toedieningsweg) na start van een IL-5 inhibitor wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- IL-5 inhibitoren mogen niet gebruikt worden voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Adviseer de patiënt om contact op te nemen als de astma onder een IL-5 inhibitor niet onder controle komt of als de symptomen verergeren.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: zie 12.3.2. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.



#### 12.3.2.2.4. IL-6 inhibitoren

Het gaat om sarilumab, siltuximab en tocilizumab.

##### Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: *zie 9.2.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Sarilumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden.
- Siltuximab: ziekte van Castleman.
- Tocilizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, ernstige *cytokine release syndrome* door CAR T-celtherapie, ernstige COVID-19.

##### Contra-indicaties

- Actieve infectie; met uitzondering van COVID-19 voor tocilizumab.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

##### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Injectie- of infuusgerelateerde reacties.
- Hematologische stoornissen; lipidenstoornissen; zelden gastro-intestinale perforatie.
- Sarilumab: ook leverstoornissen.
- Siltuximab: ook anafylactische reacties, hypertensie, verminderde nierfunctie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. mondulceratie), huiduitslag, pruritus, eczeem, artralgie, pijn in extremiteit, gewichtstoename, hyperuricemie.
- Tocilizumab: ook leverstoornissen, hypertensie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. mondulceratie), conjunctivitis, huiduitslag, pruritus, urticaria, perifeer oedeem, gewichtstoename, hoesten, dyspneu. Zelden: anafylaxie, Stevens-Johnsonsyndroom, ernstige leverschade (waaronder acuut leverfalen) tussen 2 weken en tot meer dan 5 jaar na start van de behandeling.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 3 maanden na de behandeling.
- Beperkte gegevens van gebruik van tocilizumab bij de mens vóór het 2 trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immunosuppressie) [*zie Folia maart 2021*].

##### Bijzondere voorzorgen

- Sarilumab, tocilizumab: vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Frequentie controles van hematologische parameters, leverwaarden en lipiden (*zie SKP*).
- Voorzichtigheid bij een toegenomen risico op gastro-intestinale perforatie.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere*



voorzorgen”.

### 12.3.2.2.5. IL-12/IL-23 inhibitoren

Het gaat om ustekinumab.

#### Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: *zie 9.2.*
- In verband met psoriasis: *zie 15.8.*
- In verband met colitis ulcerosa en ziekte van Crohn: *zie 3.7.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van darmlijden, gewrichtslijden en psoriasis.

#### Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, jeuk.
- Zelden: ernstige systemische overgevoelighedsreacties, longschade (presenterend als hoesten, dyspnoe en interstitiële infiltraten na 1 tot 3 doses, met risico op respiratoir falen) en ernstige huidreacties (exfoliatieve dermatitis) bij patiënten met psoriasis.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 15 weken na de behandeling.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, **dient vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].

#### Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Bij psoriasis: alertheid voor symptomen van exfoliatieve dermatitis, die mogelijk klinisch moeilijk te onderscheiden is van erythrodermische psoriasis. Bij vermoeden van exfoliatieve dermatitis, ustekinumab onmiddellijk staken.
- De beschermdop over de naald van de voorgevulde spuit bestaat uit natuurrubber (een latexderivaat), wat allergische reacties kan veroorzaken bij patiënten die overgevoelig zijn voor latex.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.*

### 12.3.2.2.6. IL-13 inhibitoren

Het gaat om tralokinumab.



## Plaatsbepaling

- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten, het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid en hoge kostprijs.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Atopische dermatitis.

## Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Infecties: bovenste luchtweginfecties en conjunctivitis.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, eosinoflie.
- Oogaandoeningen: vooral (allergische) conjunctivitis maar ook keratitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie *Folia maart 2021*].

## Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men tralokinumab opstart.
- Indien conjunctivitis niet verdwijnt na een standaardbehandeling, dient een oftalmologisch onderzoek uitgevoerd te worden.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.2.7. IL-17 inhibitoren

Het gaat om bimekizumab, brodalumab, ixekizumab en secukinumab.

## Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: zie 9.2.
- In verband met psoriasis: zie 15.8.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Brodalumab: bepaalde vormen van psoriasis.
- Bimekizumab, ixekizumab, secukinumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en psoriasis.
- Secukinumab: ook hidradenitis suppurativa.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.



- Brodalumab: ook actieve ziekte van Crohn.

### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, gastro-intestinale stoornissen. Zelden overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie.
- Bimekizumab: ook dermatitis, eczeem en acne.
- Brodalumab: ook musculoskeletale pijn. Suïcidegedachten en suïcidaal gedrag werden gerapporteerd, een causaal verband is niet bewezen.
- Ixekizumab: ook zelden late (10-14 dagen na injectie) en ernstige overgevoeligheidsreacties.
- Secukinumab: ook urticaria, rinorroe. Zelden exfoliatieve dermatitis (bij psoriasis) en overgevoeligheidsvasculitis.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en na de behandeling: voor bimekizumab tot 17 weken erna, voor brodalumab tot 12 weken erna, voor ixekizumab tot 10 weken erna, voor secukinumab tot 20 weken erna.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].

### Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Patiënten nauwlettend opvolgen voor nieuwe gevallen of exacerbaties van de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Brodalumab: ook alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.

### 12.3.2.2.8. IL-23 inhibitoren

Het gaat om guselkumab, risankizumab en tildrakizumab.

#### Plaatsbepaling

- In verband met psoriasis: *zie 15.8*.
- In verband met ziekte van Crohn, *zie 3.7*.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten, het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid en hoge kostprijs.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van psoriasis.
- Guselkumab en risankizumab: ook bepaalde vormen van gewrichtslijden.
- Risankizumab: ook ziekte van Crohn.



## Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, zelden ernstige overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie).
- Guselkumab: ook leverstoornissen, diarree, artralgie.
- Risankizumab: ook jeuk, moeheid.
- Tildrakizumab: ook gastro-intestinale stoornissen, rugpijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en na de behandeling: voor guselkumab tot 3 maanden erna, voor risankizumab tot 21 weken erna, en voor tildrakizumab tot 17 weken erna.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient analoog met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie *Folia maart 2021*].

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".
- Guselkumab: ook frequente controles van leverwaarden.

### 12.3.2.3. Interferonen

#### 12.3.2.3.1. Interferon alfa

Het gaat om peginterferon alfa-2a. Interferonen alfa-2a en alfa-2b zijn niet langer beschikbaar in België. De interferonen zijn cytokines met immuunstimulerende, antivirale, antiproliferatieve en anti-angiogenetische eigenschappen. De peginterferonen zijn interferonen geconjugeerd aan polyethyleenglycol, met als doel de halfwaardetijd te verlengen.

#### Plaatsbepaling

- De interferonen alfa worden gebruikt bij chronische hepatitis B (zie 11.4.4.) en bij chronische hepatitis C (zie 11.4.5. en *Folia de septembre 2014*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronische hepatitis B.
- Chronische hepatitis C.

#### Contra-indicaties

- Ernstige depressie, ernstige hartaandoeningen, ernstige nierinsufficiëntie en ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Kinderen jonger dan 3 jaar (reacties op benzylalcohol) (SKP).
- "Onveilig" (te vermijden) bij levercirrose volgens "[genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl)".



## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Hematologische stoornissen.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Griepig syndroom, moeheid.
- Pulmonale symptomen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Schildklierfunctiestoornissen, diabetes.
- Hartaandoeningen: tachycardie, perifeer oedeem, palpitaties.
- Psychiatrische stoornissen (o.a. depressie, agitatie).
- Neuropathie.
- Oogaandoeningen, oorpijn.
- Dermatologische aandoeningen: vooral alopecia, dermatitis, pruritus.
- Impotentie.
- Zelden ernstige, acute overgevoeligheidsreacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Beperkte maar geruststellende gegevens voor gebruik tijdens de zwangerschap.

## Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Indien mogelijk, kinderen behandelen na de puberale groeisput gezien groeiremming en gewichtsverlies vaak voorkomen. Het is onduidelijk of de groeiremming reversibel is.
- Voorzichtigheid in de aanwezigheid van hartaandoeningen. Een ECG wordt in dat geval aanbevolen voor de start van de behandeling.
- Alertheid voor symptomen die overeenkomen met auto-immuunziekten bij patiënten met een predispositie voor het krijgen van deze aandoeningen.
- Patiënten met niet-gecontroleerde schildklierdisfunctie of diabetes mellitus mogen niet starten met peginterferon alfa-2a. Bij het ontwikkelen van deze aandoeningen tijdens de behandeling met peginterferon alfa-2a en waarbij deze aandoeningen niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden, moet peginterferon alfa-2a gestopt worden.
- Oogonderzoek is vereist voor de start van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling bij patiënten met reeds bestaande oogaandoeningen.
- Voorzichtigheid bij patiënten met psoriasis.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.2.3.2. Interferon bèta

Het gaat om interferon bèta-1a, peginterferon bèta-1a en interferon bèta-1b.

De interferonen zijn cytokines met immuunstimulerende, antivirale, antiproliferatieve en anti-angiogenetische eigenschappen. De peginterferonen zijn interferonen geconjugeerd aan polyethyleenglycol, met als doel de halfwaardetijd te verlengen.

## Plaatsbepaling

- De interferonen bèta-1a en bèta-1b verminderen de frequentie en de ernst van de opstoten bij sommige patiënten met "recidiverende en herstellende multiple sclerose"; een effect op de langetermijnprogressie werd niet aangetoond (*zie 10.14.*).



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

## Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Ernstige depressie of suïcidale gedachten.
- Voor interferon bèta-1b ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Hematologische stoornissen; zelden trombotische microangiopathie (met fatale gevallen).
- Hyperkaliëmie en verhoging van ureum; zelden nefrotisch syndroom (ook na vele jaren van behandeling).
- Griepig syndroom.
- Huiduitslag, hyperhidrose, alopecia.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, spasticiteit, hypo-esthesie.
- Musculoskeletale pijn.
- Schildklierfunctiestoornissen.
- Psychiatrische stoornissen (depressie, insomnia).
- Hepatotoxiciteit.
- Reacties op de injectieplaats.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Interferon bèta-1a en interferon bèta-1b: gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd**.

## Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Alertheid voor vroege klinische kenmerken van trombotische microangiopathie: trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie.
- Periodieke controle op vroege tekenen of symptomen van nefrotisch syndroom zoals oedeem, proteïnurie en verminderde nierfunctie.
- Voorzichtigheid in de aanwezigheid van hartaandoeningen.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2.* Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.

### 12.3.2.4. Immunomodulatoren gebruikt bij multiple sclerose

De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in 10.14..

Hier worden alemtuzumab, de anti-CD20-monoklonale antilichamen, dimethylfumaraat, glatirameer, natalizumab, sflingo-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren en teriflunomide besproken.

De interferonen gebruikt bij MS worden besproken in 12.3.2.3.2.

#### 12.3.2.4.1. Alemtuzumab

Alemtuzumab is een monokonaal antilichaam gericht tegen het glycoproteïne CD52 op het oppervlak van de lymfocyten.





## Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in 10.14.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

## Contra-indicaties

- HIV-infectie.
- Actieve infectie.
- Niet-gecontroleerde hypertensie.
- Voorgeschiedenis van beroerte, angina pectoris, myocardinfarct.
- Coagulopathie, inname van antiagregantia of anticoagulantia.
- Andere gelijktijdige auto-immuunziekten naast MS.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties, ook listeriose met risico op listeria-meningitis.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), cytomegalievirus en Epstein-Barr-virus.
- Hematologische stoornissen.
- Infuusgerelateerde reacties meestal 1-3 dagen na de infusie: hemorragische beroerte, myocardinfarct, myocardischemie, trombocytopenie en pulmonale alveolaire bloeding.
- Auto-immuunaandoeningen: immuungemedieerde trombocytopenische purpura, schildklierstoornissen, nefropathie, hepatitis, hemofagocytair lymfocytose (tot 4 jaar na behandeling), pneumonitis (tot 1 maand na infuus), cholecystitis (tot 2 maand na infuus).
- Ernstige cardiovasculaire reacties (o.a. myocardinfarct, cerebrovasculair accident).

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en gedurende 4 maanden na de behandeling.
- Levende vaccins worden afgeraden bij het kind tot de leeftijd van 1 jaar, indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap.
- **Borstvoeding: er zijn geen gegevens bij de mens, maar er kan een risico zijn van nadelige effecten voor het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding.**

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Bij vrouwen: jaarlijkse screening op het humaan papillomavirus.
- Voorafgaande opsporing van hepatitis B en hepatitis C wordt soms aangeraden.
- Vaccinatie tegen herpes zoster is vereist vóór de behandeling bij patiënten die niet beschermd zijn.
- Voedingsadviezen om listeriosis te voorkomen is belangrijk: vermijden van rauw vlees, niet gepasteuriseerde melkproducten en zachte kaas.
- Controleer labo en klinisch voor het optreden van nieuwe auto-immuunaandoeningen.
- **Informeer patiënt over de mogelijkheid van late reacties en complicaties (zie ongewenste effecten).**
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2.*



Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

#### **12.3.2.4.2. Anti-CD20-monoklonale antilichamen**

Ocrelizumab en ofatumumab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen B-lymfocyten met CD20-expressie. Ze worden respectievelijk intraveneus en subcutaan toegediend.

Rituximab, ook een antilichaam gericht tegen het CD-20 antigeen, wordt vermeld in 13.2.1.. De plaats bij artritis wordt besproken in 9.2..

#### **Plaatsbepaling**

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in 10.14..

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

#### **Contra-indicaties**

- Actieve infectie.
- Ernstige immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.

#### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en hepatitis B.
- Infuusgerelateerde reacties of injectiegerelateerde reacties.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 12.3.2.*
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en na de behandeling. Ocrelizumab tot 12 maanden erna en ofatumumab tot 6 maanden erna.
- Vaccinatie van zuigelingen van moeders die toch tijdens de zwangerschap met ofatumumab zijn behandeld: overleg tussen neuroloog en vaccinator is noodzakelijk.

#### **Bijzondere voorzorgen**

- Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten gescreend te worden op hepatitis B.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunomodulatoren nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".*

#### **12.3.2.4.3. Cladribine**

Cladribine behoort tot de purine-analogen en remt de synthese en het herstel van DNA. Het gaat hier om de orale vorm van cladribine.

#### **Plaatsbepaling**

- Cladribine voor orale toediening wordt gebruikt bij multiple sclerose [*zie 10.14.*].
- Andere farmaceutische vormen van cladribine en andere purine-analogen zijn vergund voor de behandeling van hematologische maligniteiten (*zie 13.1.2.2.*).



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose (zie SKP).

## Contra-indicaties

- HIV-infectie.
- Actieve infectie.
- Immunodeficiëntie, immunosuppressie.
- Actieve maligniteit.
- Matige of ernstige nierfunctiestoornis.
- Zwangerschap en borstvoeding.

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (bv. herpes zoster).
- Mogelijk verhoogd risico op kanker.
- Hematologische stoornissen (lymfopenie), soms hepatotoxiciteit.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Huiduitslag, alopecia.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Cladribine is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling en tot 1 week na de laatste dosis cladribine.
- **Bij de vrouw** is anticonceptie aangewezen tijdens de behandeling en tot 6 maanden nadien. Dubbele anticonceptie (hormonaal + barrière) is vereist tot 4 weken na de laatste dosis cladribine. **Mannen** moeten een condoom gebruiken tijdens en tot 6 maanden na hun behandeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling: screening op tuberculose en hepatitis B en C. Ook moet een baseline MRI uitgevoerd worden.
- Vaccinatie tegen herpes zoster wordt aanbevolen vóór de behandeling bij patiënten die niet beschermd zijn.
- Zwangerschap moet uitgesloten worden vóór de start van de behandeling.
- Patiënten moeten geadviseerd worden om de standaardscreeningsrichtlijnen voor kanker te volgen.
- Cladribine mag niet gestart worden binnen 4 tot 6 weken na vaccinatie met een levend vaccin. Levende vaccins moeten vermeden worden tijdens de behandeling en na de behandeling zolang de aantallen witte bloedcellen niet hersteld zijn.

### 12.3.2.4.4. Dimethylfumaraat

Dimethylfumaraat heeft immunomodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen.

## Plaatsbepaling

- Voor dimethylfumaraat (Tecfidera®) bij multiple sclerose: *zie 10.14.*
- Dimethylfumaraat (Skilarence®) kan gebruikt worden bij matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen. De plaats van dimethylfumaraat ten opzichte van andere behandelingen is niet duidelijk (*zie 15.8.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Tecfidera®: bepaalde vormen van multiple sclerose.
- Skilarence®: matige tot ernstig vormen van plaque psoriasis die systemische behandeling vereisen.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**



- Borstvoeding, ernstige gastro-intestinale stoornissen.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpes zoster en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Flushing, warmte-opwellingen, huidreacties, brandend gevoel.
- Gastro-intestinale stoornissen, lymfopenie, leverfunctiestoornissen.
- Nierstoornissen.
- Anafylactische reacties.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 12.3.2.*
- Dimethylfumaraat is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.

### **Bijzondere voorzorgen**

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

#### **12.3.2.4.5. Glatirameer**

Glatirameeracetaat is een synthetisch polypeptide dat gelijkenis vertoont met myeline.

### **Plaatsbepaling**

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Hartafwijkingen, nierafwijkingen, leverlijden, ernstige (systemische) overgevoeligheidsreacties.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 12.3.2.*
- Gebruik tijdens zwangerschap: beperkte maar geruststellende gegevens.

#### **12.3.2.4.6. Natalizumab**

Natalizumab, een monoklonaal antilichaam, bindt met adhesiemoleculen (integrinen) op leukocyten en verhindert op deze manier de transmigratie door het endotheel naar ontstoken parenchymweefsel en onderdrukt mogelijk ook de aanwezige ontsteking.

### **Plaatsbepaling**

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Behandeling met interferon  $\beta$  of glatirameer.
- Actieve maligniteiten.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpesinfecties en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Infuusgerelateerde reacties: duizeligheid, nausea, urticaria en stijfheid (frequent).
- Levertoxiciteit.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Gebruik tijdens zwangerschap: beperkte maar geruststellende gegevens.
- Indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap, wordt toediening van levende vaccins bij het kind afgeraden tot de leeftijd van 1 jaar.

## Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.2.4.7. Sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren

Het gaat om fingolimod, ozanimod, ponesimod en siponimod.

## Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt bij multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*
- De plaatsbepaling van ozanimod bij colitis ulcerosa wordt besproken in *3.7.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.
- Ozanimod: ook colitis ulcerosa.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Actieve infectie.
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Ernstige cardiovasculaire events in de voorgaande 6 maanden (bv. myocardinfarct, beroerte, hartfalen).
- Hartgeleidingsstoornissen (bv. atrioventriculaire blok); risicofactoren voor verlengd QT-interval (*zie Inl.6.2.2.*).
- Fingolimod: ook ernstige hartartimieën.



- Ponesimod: ook matige leverinsufficiëntie (SKP).
- Siponimod: ook overgevoeligheid voor pinda, soja; “trage metaboliseerders” voor CYP2C9; voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie of cryptokokkenmeningitis.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpesinfecties en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (vooral huidkanker).
- Hematologische stoornissen (vooral lymfopenie); leverfunctiestoornissen.
- Macula-oedeem, perifeer oedeem, convulsies.
- Hypertensie; bij de start van de behandeling bradycardie en atrioventriculair blok; zelden posterieure reversibele encefalopathie syndroom.
- Fingolimod: ook diarree, depressie, migraine, dyspneu, eczeem, alopecie, pruritus, verhoogde triglyceridenwaarden, acuut leverfalen.
- Ponesimod: ook depressie, slapeloosheid, angst, vertigo, gevoelloosheid, slaperigheid, migraine, dyspneu, dyspepsie, musculoskeletale pijn, hypercholesterolemie, stijging CRP.
- Siponimod: ook diarree, musculoskeletale pijn.
- Ozanimod, ponesimod, siponimod: ook abnormale longfunctietesten.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- **Gebruik tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd omwille van mogelijke teratogeniteit.**
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en na de behandeling. Fingolimod: tot 2 maanden erna, ozanimod: tot 3 maanden erna, ponesimod: tot 1 week erna, siponimod: tot 10 dagen erna.

## Interacties

- Voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van bepaalde antiaritmica, bradycardiserende geneesmiddelen en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Fingolimod is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Ozanimod is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Vermijd gelijktijdig gebruik van BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*)-remmers en MAO-B (Monoamine oxidase B) remmers.
- Siponimod is een substraat van CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Het risico van interacties is ook afhankelijk van het CYP2C9-genotype van de patiënt (*zie SKP*).

## Bijzondere voorzorgen

- Nodige analyses vóór de aanvang en/of tijdens de behandeling: o.a. CYP2C9-genotype (voor siponimod), zwangerschapstest, antilichamen voor varicella-zostervirus, oftalmologisch onderzoek, ECG, huidonderzoek, bloeddruk. Voor meer details: *zie SKP*.
- Bij staken van de behandeling: verhoogd risico op ernstige exacerbaties van MS, herstel van lymfocytenaantal kan meerdere weken duren.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”*.

### 12.3.2.4.8. Teriflunomide

Teriflunomide is de actieve metabooliet van leflunomide, een immunomodulator met anti-inflammatoire eigenschappen, gebruikt bij reumatoïde artritis (*zie 9.2.3.*).



## Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in 10.14.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Hematologische stoornissen, levertoxiciteit, gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree, nausea).
- Hypertensie, haaruitval, zelden ernstige huidreacties.
- Perifere neuropathie.
- Respiratoire problemen (o.a. interstitieel longlijden, zeldzaam).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omwille van mogelijke teratogeniteit.**
- **Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 2 jaar na stoppen van de behandeling.**
- Voordat een vrouw probeert zwanger te worden moet de teriflunomide-plasmaconcentratie lager zijn dan 0,02 mg/l, bij 2 opeenvolgende metingen met een interval van minstens 14 dagen.
- **Teriflunomide is ook gecontra-indiceerd gedurende de periode van borstvoeding.**

## Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.
- Versnelde excretie van teriflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.
- Teriflunomide is een inductor van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.5. Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)

#### 12.3.2.5.1. JAK-inhibitoren

Hier worden inhibitoren van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK) besproken. JAK's zijn intracellulaire enzymen die cytokine of groeifactorsignalen overbrengen die betrokken zijn bij een breed scala aan celprocessen, waaronder inflammatoire responsen, hematopoëse en immuunsurveillance. Er zijn er vier JAK's: JAK1, JAK2, JAK3 en TYK2.

De JAK-inhibitor deucravacitinib, een selectieve inhibitor van TYK2, heeft een uniek werkingsmechanisme dat verschilt van de inhibitoren van JAK 1/2/3.



## Plaatsbepaling

- Deze proteïnekinase-inhibitoren worden soms bij chronische artritis gebruikt als targeted DMARD's wanneer de conventionele DMARD's niet voldoende verbetering geven (*zie 9.2.*), bij colitis ulcerosa en ziekte van Crohn (*zie 3.7.*), bij matige en ernstige vormen van atopische dermatitis, bij alopecia areata en bij psoriasis (*zie 15.8.*).
- In de SKP wordt aanbevolen alle JAK-inhibitoren alleen voor te schrijven aan bepaalde patiënten wanneer er geen geschikte alternatieven zijn (*zie ook Folia december 2022*). Deze aanbeveling werd niet opgenomen in de SKP van deucravacitinib, de eerste selectieve TYK2-inhibitor, dat een milder veiligheidsprofiel lijkt te hebben dan de andere JAK-inhibitoren.
- Proteïnekinase-inhibitoren die gebruikt worden in de oncologie worden vermeld 13.2.2.. De JAK-inhibitor ruxolitinib wordt ook gebruikt bij de behandeling van *graft versus host disease*.

### 12.3.2.5.1.1. Inhibitoren van JAK 1/2/3

Hier worden selectieve inhibitoren van JAK 1, JAK2 en JAK 3 besproken.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Abrocitinib: atopische dermatitis.
- Baricitinib: bepaalde vormen van artritis, atopische dermatitis en alopecia areata.
- Filgotinib: bepaalde vormen van reumatoïde artritis en colitis ulcerosa.
- Tofacitinib: bepaalde vormen van artritis en colitis ulcerosa.
- Upadacitinib: bepaalde vormen van artritis, atopische dermatitis, colitis ulcerosa en ziekte van Crohn.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose.
- **Zwangerschap.**
- Tofacitinib en upadacitinib: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (vooral zona).
- Lipidenstoornissen, stijging creatinekinase.
- Hematologische stoornissen (neutropenie, trombocytose).
- Gastro-intestinale stoornissen, diverticulitis met risico van perforatie, leverstoornissen.
- Veneuze trombo-embolie, met inbegrip van diepe veneuze trombose en longembolus.
- Verhoogd risico op cardiovasculaire events (waaronder myocardinfarct) vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Verhoogd risico op ernstige infecties vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Verhoogd risico op kanker (vooral longkanker en lymfoom) vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Tofacitinib: ook hoofdpijnen en hypertensie.
- Upadacitinib: ook hoest.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Deze JAK-inhibitoren zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Volgens de SKP is een betrouwbare anticonceptie vereist tijdens de behandeling en tot 1 week na de behandeling voor baricitinib en filgotinib; en tot 4 weken na de behandeling voor abrocitinib, tofacitinib en upadacitinib.
- Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.





## Interacties

- Abrocitinib is een substraat van CYP2C19 en CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Tofacitinib en upadacitinib zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- Voorzichtigheid bij risicofactoren voor veneuze trombo-embolie.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.5.1.2. Inhibitoren van TYK2

Het gaat om de selectieve inhibitor van tyrosinekinase 2 (TYK2) deucravacitinib.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Matige tot ernstige psoriasis.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose.

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (vooral bovenste luchtweginfecties en herpes-simplexinfecties).
- Een mogelijk verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Orale ulceratie.
- Acneïforme rash, folliculitis.
- Stijging creatinekinase.
- De ernstige cardiovasculaire bijwerkingen van de andere JAK-inhibitoren werden niet waargenomen in studies met deucravacitinib. De veiligheid op lange termijn is nog onduidelijk.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In afwachting van meer gegevens over het kankerrisico van deucravacitinib, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.6. Complement-inhibitoren

#### 12.3.2.6.1. Inhibitoren van C5

Eculizumab en ravulizumab zijn monoklonale antilichamen die de activatie van C5 van het complementsysteem



remmen.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie.
- Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom.
- Refractaire *myasthenia gravis*.
- Recidiverend verloop van neuromyelitis optica-spectrumstoornis.

### **Contra-indicaties**

- Meningokokkeninfectie; patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken.
- Vaccinatie met levende vaccins.

### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (vooral meningokokkeninfecties, ook gedissemineerde gonokokkeninfecties).
- Infuusreacties tot 48 uur na infuus.
- Hematologische stoornissen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hypertensie, insomnia, rash, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 12.3.2.*
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 5 maanden na de behandeling.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Profylactische zorg bestaat o.a. uit vaccinaties tegen meningokokken (ACWY en B) en bij patiënten jonger dan 18 jaar tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokken.
- Vaccinatie kan tekenen en symptomen van de ziekten die C5-inhibitoren als indicatie hebben verergeren. Controle op ziektesymptomen na een vaccinatie is vereist.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### **12.3.2.6.2. Inhibitoren van C3**

Pegcetacoplan remt de activatie van C3 van het complementsysteem.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie.

### **Contra-indicaties**

- Infectie met ingekapselde bacteriën, waaronder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*, die niet kon worden genezen.
- Patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae*, tenzij ze tot 2 weken na de vaccinatie een profylactische behandeling krijgen met geschikte antibiotica.
- Een erfelijke fructose-intolerantie.

### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (vooral bovenste-luchtweginfectie, urineweginfectie).
- Injectiegerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie).



- Hemolyse.
- Hypokaliëmie, verhoogde leverenzymen.
- Hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, nierstoornissen, vaccinatiecomplicatie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 8 weken na de behandeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Vaccinatie tegen meningokokken (ACWY en B), pneumokokken en *Haemophilus influenzae*, ten minste 2 weken voor de start van de behandeling.
- Regelmatige controle op tekenen van hemolyse, inclusief het meten van LDH-waarden.
- Mogelijke interferentie met silica reagentia in coagulatiepanels met verlengde aPTT als gevolg.
- Regelmatige controle van de nierfunctie (polyethyleenglycol-stapeling).
- Bij stopzetting van pegcetacoplan, controle voor hemolyse gedurende ten minste 8 weken na de laatste dosis. Overweeg langzaam afbouwen.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7. Diverse immunomodulatoren

#### 12.3.2.7.1. Abatacept

Abatacept verhindert de activering van T-lymfocyten, en vermindert zo de productie van o.a. bepaalde cytokines.

#### Plaatsbepaling

- In verband met reumatoïde artritis, zie 9.2.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde, psoriatische en juveniele artritis.

#### Contra-indicaties

- Actieve infectie.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML).
- Hoofdpijn, nausea: frequent.
- Infuusreacties (bv. hoofdpijn, duizeligheid, bloeddrukverhoging).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 14 weken na de behandeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van abatacept moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax); indien tuberculose aanwezig is, dienen tuberculostatica gestart te worden vóór het starten van abatacept.



- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### **12.3.2.7.2. Anifrolumab**

Anifrolumab is een antagonist van de type I-interferonreceptor.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Aanvullende therapie voor de behandeling van matige tot ernstige systemische lupus erythematosus.

#### **Contra-indicaties**

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### **Ongewenste effecten**

- Luchtweginfecties, zona.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker.
- Infuusgerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie).

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zie 12.3.2.
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### **Bijzondere voorzorgen**

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### **12.3.2.7.3. Apremilast**

Apremilast is een fosfodiësterase type 4-inhibitor.

#### **Plaatsbepaling**

- In verband met psoriasis: zie 15.8.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Bepaalde vormen van psoriasis en psoriatische artritis.
- Mondzweren die verband houden met de ziekte van Behçet.

#### **Contra-indicaties**

- **Zwangerschap.**

#### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Gastro-intestinale stoornissen met soms zeer ernstige diarree en braken, verminderde eetlust, rugpijn, migraine.
- Slapeloosheid, depressie, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zie 12.3.2.
- Apremilast is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.



## Interacties

- Apremilast is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Regelmatige controle van het lichaamsgewicht bij patiënten met ondergewicht.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7.4. Belimumab

Belimumab is een monoklonaal antilichaam tegen het eiwit BlyS (een B-celoverlevingsfactor).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve systemische *lupus erythematosus*.
- Actieve lupusnephritis.

## Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Actieve infectie.
- Vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van lantente virussen zoals bij herpes zoster en progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML).
- Leukopenie, gastro-intestinale stoornissen, pijn in extremiteiten, migraine.
- Overgevoeligheidsreacties, infuus-of injectiegerelateerde reacties.
- Depressie, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Belimumab is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare contraceptie is vereist tijdens en tot 4 maanden na de behandeling.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie Folia maart 2021].

## Bijzondere voorzorgen

- Pneumokokkenvaccinatie is te overwegen vóór de start van de behandeling.
- Alertheid voor depressie en suïcidaliteit.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7.5. Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa is een fragment van een antilichaam dat bindt aan de neonatale Fc-receptor om circulerend IgG te verminderen.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren.



## Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Luchtweginfecties, urineweginfecties.
- Injectiereacties en overgevoelighedsreacties. Meldingen van anafylactische reacties.
- Myalgie, hoofdpijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Geen gegevens bij de mens: alleen te overwegen bij zwangere vrouwen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.
- Alleen te overwegen bij vrouwen die borstvoeding geven als het klinisch voordeel opweegt tegen de risico's.

## Interacties

- Efgartigimod alfa kan de concentratie van geneesmiddelen (immunoglobulineproducten, monoklonale antilichamen of antilichaamderivaten) verlagen die het humane Fc-domein van IgG bevatten. Een behandeling met deze geneesmiddelen dient uitgesteld te worden tot 2 weken na de laatste toediening van efgartigimod alfa.

## Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7.6. Tezepelumab

Tezepelumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de cytokine thymisch stromaal lymfopoëetine (TSLP).

## Plaatsbepaling

- In verband met astma, zie 4.1.
- De plaats van tezepelumab is onduidelijk. Het wordt gebruikt bij ernstige astma na falen van klassieke behandelingen (zie *Folia maart 2023*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van ernstige astma dat onvoldoende onder controle is vanaf de leeftijd van 12 jaar.

## Contra-indicaties

- Ernstige infectie.

## Ongewenste effecten

- Faryngitis, rash, artralgie, reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie). Soms ook dagen na de toediening.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.

## Bijzondere voorzorgen

- Tezepelumab mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute astma-exacerbaties.
- Abrupt stoppen van corticosteroiden (eender welke toedieningsweg) na de start van tezepelumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te



gebeuren.

- Bij de ontwikkeling van een ernstig cardiaal voorval, moet de behandeling worden gestopt.
- Patiënten met bestaande worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling met tezepelumab opstart.
- Gelijktijdige vaccinaties met levende vaccins moet vermeden worden.

### 12.3.2.7.7. Vedolizumab

Vedolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen  $\alpha 4\beta 7$ -integrine.

#### Plaatsbepaling

- In verband met ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa*: zie 3.7.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa* (zie SKP).

#### Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (bv. nasofaryngitis).
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Infuusreacties, gastro-intestinale stoornissen, hemorroïden, anaal abces, anusfissuur, huidreacties, artralgie, pijn (rug, ledematen), spierspasmen.
- Hypertensie, paresthesie, zelden anafylactische reacties gaande tot shock.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 18 weken na de behandeling.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij de zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie Folia maart 2021].

#### Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRa-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

## 12.4. Allergie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- H-antihistaminica
- middelen voor desensibilisatie.

De aanpak van anafylactische reacties wordt besproken in Inl.7.3.



### 12.4.1. H-antihistaminica

Hier worden de H-antihistaminica die systemisch worden toegediend, besproken. De antihistaminica voor gebruik op de huid worden vermeld in 15.3. De H-antihistaminica voor oftalmologisch of nasaal gebruik worden besproken in respectievelijk 16.2.3. en 17.3.2.3..

#### Plaatsbepaling

- Sommige antihistaminica passeren de bloed-hersenbarrière en geven daardoor sedatie: de zogenaamde “sederende antihistaminica”. Andere passeren ze nauwelijks en geven daardoor minder sedatie: de zogenaamde “weinig sederende antihistaminica”. Sedatie is echter zeer individueel, en ook afhankelijk van de inname van andere sederende geneesmiddelen of alcohol.
- Allergische rinoconjunctivitis (hooikoorts)
  - *Zie Transparantiefiche “Hooikoorts”.*
  - Orale behandeling: orale H-antihistaminica zijn werkzaam op de meeste klachten, maar het effect op de neuscongestie is vaak beperkt. Het is niet duidelijk of de sederende antihistaminica doeltreffender zijn dan de weinig sederende. Montelukast (*zie 4.1.7.*) blijkt niet doeltreffender dan de orale H-antihistaminica maar er zijn voor montelukast veel minder gegevens bij hooikoorts; het heeft eventueel een plaats bij patiënten die ook astma hebben.
  - Nasale behandeling: nasale corticosteroiden (*zie 17.3.2.3.2.*) zijn het meest werkzaam, zowel op de rinitisklachten als op de conjunctivitisymptomen. Nasale antihistaminica (*zie 17.3.2.3.3.*) zijn even doeltreffend als orale antihistaminica op de neussymptomen; ze werken sneller dan orale antihistaminica en dan nasale corticosteroiden; op de oogsymptomen hebben ze weinig effect. Nasale vasoconstrictoren (*zie 17.3.2.2.*) kunnen eventueel kortdurend (5 à 7 dagen) gebruikt worden om de neuscongestie te verminderen. Nasaal ipratropiumbromide, een anticholinergicum, vermindert de neusloop.
  - Oftalmologische behandeling: toediening in het oog van anti-allergica (*zie 16.2.3.*) kan overwogen worden wanneer de conjunctivitisklachten storend blijven ondanks de andere behandelingen; H-antihistaminica en cromoglicaat worden gebruikt. Corticosteroiden voor toediening in het oog (*zie 16.2.1.*) moeten vermeden worden en indien ze toch worden gebruikt, moet dit zo kort mogelijk. Het gebruik van NSAID's in het oog (*zie 16.2.2.*) bij allergische conjunctivitis is weinig onderbouwd.
  - Sublinguale desensibilisatie t.o.v. graspollen-allergenen ter preventie van allergische rinitis en conjunctivitis heeft slechts een beperkt effect (*zie 12.4.2., Transparantiefiche “Hooikoorts” en Folia januari 2017.*)
- Onderbouwde indicaties van H-antihistaminica
  - Symptomatische behandeling van allergische rinoconjunctivitis (*zie hierboven*), van urticaria, en van weinig ernstige allergische of pseudo-allergische reacties door geneesmiddelen, voedsel of andere stoffen.
  - Bewegingsziekte met nausea en braken (*zie 17.2.3. en Folia mei 2023*): ]: als niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn, zijn sederende H-antihistaminica een optie als preventieve maatregel voor wie gevoelig is voor bewegingsziekte (reisziekte). Ze zijn slechts uitzonderlijk te gebruiken bij kinderen en enkel bij kinderen ouder dan 2 jaar. De indicatie “bewegingsziekte” wordt in de SKP vermeld voor de specialiteiten op basis van cinnarizine (*zie 1.10.*), dimenhydrinaat en meclozine. De vaste associatie cinnarizine + dimenhydrinaat (Arlevertan®) heeft reisziekte niet als indicatie in de SKP.
  - Nausea en braken bij zwangerschap (*zie 3.4. en Folia maart 2020*): wanneer niet-medicamenteuze maatregelen niet volstaan, kunnen bij lichte tot matige klachten doxylamine (enkel beschikbaar in combinatie met pyridoxine) of meclozine (off-label) gebruikt worden. Doxylamine en meclozine hebben sedatieve en anticholinerge effecten waarmee moet rekening worden gehouden bij de moeder.
- Niet of onvoldoende onderbouwde indicaties van H-antihistaminica





- Jeuk te wijten aan andere aandoeningen dan urticaria.
- Niet-allergische rinitis, asthma bronchiale en COPD: reageren niet op H-antihistaminica (ook niet op ketotifen).
- Hoest: H-antihistaminica hebben een negatieve risico-batenverhouding in deze indicatie.
- Slapeloosheid of angst (difenhydramine, hydroxyzine) H-antihistaminica hebben een negatieve risico-batenverhouding in deze indicatie wegens het gebrek aan studies en sterk sederende en anticholinerge effecten.
- Vertigo en duizeligheid bij sommige labyrintafwijkingen: *zie 17.2.2.*
- Veralgemeende allergische reacties zoals anafylactische shock: de toediening van H-antihistaminica heeft slechts een beperkte rol en toediening van adrenaline is veel belangrijker (*zie Inl.7.3.*).
- De associaties van een H-antihistaminicum met een sympathicomimeticum (*zie 17.3.1.2.*), een antitussivum of een spasmolyticum zijn af te raden.
- Aanwending van antihistaminica op de huid (*zie 15.3.*) is af te raden wegens het hoge risico van overgevoeligheid en fotosensibilisatie.

### Contra-indicaties

- Voor de H-antihistaminica met sterke anticholinerge werking (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*): deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Hydroxyzine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Mizolastine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Sedatie: wisselend volgens product, individu en leeftijd; bij de voorgestelde dosering zijn bilastine, cetirizine (en levocetirizine), ebastine, fexofenadine, loratadine (en desloratadine), mizolastine en rupatadine weinig sedatief.
- Anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*): vooral met difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine, meclozine, cetirizine, doxylamine, fexofenadine, loratadine en oxomemazine.
- Leukopenie en agranulocytose: zeldzaam.
- Hydroxyzine: **verlenging van het QT-interval**, met risico van *torsades de pointes* (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes*, *zie Inl.6.2.2.*). Voor de andere H-antihistaminica zijn de gegevens i.v.m. QT-verlenging geruststellend.

### Zwangerschap en borstvoeding

- In verband met nausea en braken tijdens de zwangerschap, *zie 3.4. en Folia maart 2020.*
- Bij de pasgeborene kunnen sedatie en excitatie optreden wanneer H-antihistaminica werden toegediend op het einde van de zwangerschap.

### Interacties

- Hydroxyzine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol.
- Difenhydramine is een substraat en inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Ebastine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Cetirizine, desloratadine, fexofenadine en loratadine zijn substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Loratadine is ook een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

### Bijzondere voorzorgen

- Zoals voor elk geneesmiddel met sedatieve werking is voorzichtigheid vooral geboden bij zuigelingen, jonge kinderen en bij ouderen. Sommige sederende antihistaminica zouden een rol kunnen spelen bij wiegendood.



### 12.4.1.1. Weinig sederende antihistaminica

### 12.4.1.2. Sederende antihistaminica

### 12.4.1.3. Associaties

#### Plaatsbepaling

- Doxylamine + pyridoxine is een optie voor de behandeling van nausea en braken tijdens zwangerschap (zie 3.4.).

#### Contra-indicaties

- Doxylamine: deze van anticholinergica (zie *Inl.6.2.3.*), astma-aanval, gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.

### 12.4.2. Middelen voor desensibilisatie

#### Plaatsbepaling

- Desensibilisatie t.o.v. sommige allergenen is mogelijk. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de desensibilisatie t.o.v. inhalatie-allergenen (huisstofmijten, pollen) en deze t.o.v. hymenoptera (wespen, bijen, hommels).
- Subcutaan toegediende preparaten voor desensibilisatie van inhalatie-allergenen worden samengesteld per patiënt. Het effect ervan is niet altijd voorspelbaar.
- Sublinguale desensibilisatie t.o.v. inhalatie-allergenen ter preventie van allergische rhinoconjunctivitis of allergisch astma, heeft slechts een beperkt effect (zie 12.4.1., *Transparantiefiche "Hooikoorts" en Folia januari 2017.*)
- Desensibilisatie met bijen-, wesp- of hommeligif is slechts zinvol bij een anamnese wijzend op een anafylactische reactie en na bevestiging van overgevoeligheid aan de betreffende hymenopterasoort, bv. door bepaling van specifiek IgE. De bescherming die door deze therapie bekomen wordt, is hoog (95-98%), en is vaak levensreddend.

#### Contra-indicaties

- Maligne aandoeningen.
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Niet-gecontroleerd astma.
- Injectie: ernstige hart- en vaatziekte.
- Sublinguale vormen: ook stomatitis.

#### Ongewenste effecten

- Injectie: allergische reacties gaande tot anafylactische shock.
- Sublinguaal: frequent lokale reacties (jeuk, zwelling in de mond); anafylactische reacties kunnen niet uitgesloten worden.

#### Bijzondere voorzorgen

- Injectie: gezien het risico van anafylaxie dienen de patiënten na de injectie geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn.

### 12.4.3. Monoklonale antilichamen gericht tegen Ig-E

Omalizumab is een biosynthetisch gehumaniseerd monoklonaal anti-IgE-antilichaam: het verlaagt de concentratie aan vrij IgE.



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde ernstige vormen van allergisch astma, urticaria of neuspoliepen.

## Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Vooral bij kinderen: hoofdpijn, koorts, abdominale pijn.
- Gewrichtspijn.
- Overgevoeligheidsreacties (soms laattijdig; zelden anafylaxie), anafylactische reacties meestal binnen de eerste 3 doses.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2..*
- Vanaf het 2 trimester neemt de placentapassage van monoklonale antilichamen toe met risico van immuunsuppressie bij de pasgeborene. Indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap, wordt toediening van **levende vaccins** bij het kind afgeraden tot de leeftijd van 1 jaar.

## Bijzondere voorzorgen

- Omalizumab mag niet gebruikt worden voor de behandeling van astma-exacerbaties, acute bronchospasmen of status asthmaticus.
- Abrupt stoppen van corticosteroiden (eender welke toedieningsweg) na start van omalizumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- Eosinofiele aandoeningen werden gemeld bij de behandeling van astma: alertheid voor vasculitische rash, verslechterende pulmonale symptomen, paranasale sinusafwijkingen, cardiale complicaties en/of neuropathie. Vooral bij een dosisverlaging van orale corticosteroiden.
- Voorzichtigheid bij verhoogd risico op worminfecties, vooral bij reizen naar gebieden waar deze infecties endemisch zijn.

## 12.4.4. Diagnostica



## 13. Antitumorale middelen

- 13.1. Chemotherapie
- 13.2. Targeted Therapie
- 13.3. Immunotherapie
- 13.4. Diverse antitumorale middelen
- 13.5. Anti-hormonale middelen in de oncologie
- 13.6. Middelen bij ongewenste effecten van antitumorale middelen

Chemotherapie, *targeted therapie*, immunotherapie, diverse antitumorale middelen, antihormonale middelen en detoxificantia komen in dit hoofdstuk aan bod.

Chemotherapie en *targeted therapie* richten zich rechtstreeks tegen kankercellen. Het cytotoxisch effect van chemotherapie maakt geen onderscheid tussen kankercellen en snedelende normale cellen. *Targeted therapie* richt zich daarentegen specifiek op kankercellen of op weefsel rond de tumor.

*Targeted therapie* wordt onderverdeeld in monoklonale antilichamen, proteïne-kinase inhibitoren, PARP-inhibitoren, en proteasoominhibitoren en inhibitoren van de *Hedgehog*-signaalroute.

Immunotherapie is erop gericht het immuunsysteem te stimuleren om te reageren tegen de kankercellen. Immunotherapie wordt onderverdeeld in immuuncheckpoint-inhibitoren, CAR-T cel therapieën en diverse immunotherapeutische middelen.

De erythropoëtines, die o.a. gebruikt worden bij anemie ten gevolge van chemotherapie, worden besproken in 2.3.1.. De hematopoiëtische groeifactoren gebruikt bij neutropenie door chemotherapie, worden besproken in 2.3.3..

### 13.1. Chemotherapie

#### 13.1.1. Alkylerende middelen

Deze geneesmiddelen bezitten sterk reactieve alkylgroepen die zich binden aan bepaalde celbestanddelen, in het bijzonder aan DNA. Alkylerende middelen hebben ook immuunsuppressieve eigenschappen.

##### 13.1.1.1. Stikstofmosterd en derivaten

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cyclofosfamide: ook acute infecties, urineweginfecties, hemorragische cystitis, urinewegobstructies.
- Ifosfamide: ook beenmergdepressie, acute urineweginfecties, hemorragische cystitis, urinewegobstructie, ernstige leverinsufficiëntie.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longfibrose.
- Chloorambucil: ook neuropathie.
- Cyclofosfamide en ifosfamide: ook hemorragische cystitis met als antidotum mesna (*zie 13.6.*).
- Melfalan: ook overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylaxie.



## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.1.2. N-nitroso-ureumderivaten

Fotemustine is niet meer beschikbaar sinds oktober 2023.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longfibrose.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.1.3. Platinumperivaten

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Carboplatine: ook ernstige nierinsufficiëntie.
- Cisplatine: ook matige of ernstige nierinsufficiëntie, perifere neuropathie, bestaande gehoorproblemen.
- Oxaliplatine: ook ernstige nierinsufficiëntie, perifere neuropathie met functieverlies en risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Uitgesproken nausea en braken.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Nefro- en ototoxiciteit (vooral cisplatine, minder carboplatine).
- Neurotoxiciteit: perifere neuropathie met paresthesieën, soms irreversibel (vooral met oxaliplatine, minder met cisplatine en zelden met carboplatine).
- Oxaliplatine:



- Ook verlenging van het QT-interval.
- Typische koude-paresthesieën die vooral optreden bij lage omgevingstemperatuur of bij contact met koude voorwerpen, voeding en drank.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Toename van de longtoxiciteit van bleomycine bij associëren met cisplatine.
- Oxaliplatine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Bij gedaalde nierfunctie wordt de voorkeur gegeven aan carboplatine boven cisplatine.

### 13.1.1.4. Andere alkylerende middelen

Estramustine is een combinatie van estradiol en normustine. Estramustine is niet meer beschikbaar sinds oktober 2023.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Bendamustine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Dacarbazine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Estramustine: ook actief gastroduodenaal ulcus; ernstig cardiovasculair lijden; trombo-embolische aandoeningen; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longfibrose.
- Bendamustine: ook icterus en leverinsufficiëntie.
- Estramustine: ook angio-oedeem en de ongewenste effecten van de oestrogenen (o.a. trombose, gynaecomastie, waterretentie).
- Temozolomide: ook fotosensibilisatie en neuropathie.
- Thiotepa: ook graft-versus-host-ziekte, hemorragische cystitis, leuko-encefalopathie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Estramustine: verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren; verlaagde resorptie door calciumrijke voeding of calciumbevattende geneesmiddelen.



## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.2. Antimetabolieten

Antimetabolieten interfereren met de synthese van nucleïnezuren en eiwitten.

#### 13.1.2.1. Methotrexaat (hooggedoseerd)

### Plaatsbepaling

- De foliumzuurantagonist methotrexaat wordt gebruikt als antitumoraal middel en heeft in de SKP als indicatie allerlei maligne aandoeningen. Methotrexaat in **lage dosis** heeft in de SKP ook als indicatie artritis, psoriasis en de ziekte van Crohn (*zie 9.2.1*). Bij deze chronische ziekten wordt slechts **één dosis per week** gegeven en niet dagelijks zoals bij de behandeling van kanker.
- Het wordt ook, op basis van verschillende klinische studies, in het ziekenhuis gebruikt als alternatief voor chirurgie bij extra-uteriene zwangerschap (*off label* gebruik). In dat geval moet een nieuwe zwangerschap binnen de eerste 3 maanden vermeden worden.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

### Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding (ook bij gebruik van de lage dosis methotrexaat, bv. bij reumatoïde artritis).**
- Pleuravochtuitstorting of ascites.
- Alcoholmisbruik.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.
- Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Gestoorde levertesten, verhoogd bilirubinegehalte, hepatotoxiciteit.
- Ernstige nefropathie, nierinsufficiëntie.
- Interstitieel longlijden.

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim (en co-trimoxazol).
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij associëren met NSAID en acetylsalicylzuur (vooral aan de analgetische dosis).
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij gelijktijdig gebruik van een PPI. Bij gebruik van hoge doses methotrexaat het PPI best tijdelijk stoppen.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.
- Verhoogde methotrexaatplasmaconcentratie door verminderde renale excretie bij associëren met



probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Frequentie controles van hematologische parameters, nierfunctie, elektrolyten, levertesten en bilirubine zijn noodzakelijk.
- Bij gebruik van hooggedoseerd methotrexaat wordt folinezuur of levofolinezuur gegeven om de hematologische toxiciteit tegen te gaan (*rescue*, zie 14.2.2.7).

### 13.1.2.2. Purine-analogen

De purine-analogen hebben een antagonistische werking.

## Plaatsbepaling

- Cladribine voor intraveneus of subcutaan gebruik heeft haarcelleukemie als indicatie in de SKP. Cladribine voor orale toediening (Mavenclad®) heeft multiple sclerose als indicatie in de SKP: zie 10.14..

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Clofarabine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fludarabine: ook hemolytische anemie; ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Cladribine: ook griepig syndroom.
- Fludarabine en nelarabine: ook perifere en centrale neurotoxiciteit.
- Mercaptopurine: ook levertoxiciteit, kristallurie.
- Tioguanine: ook levertoxiciteit, hepatische veneuze occlusie, portale hypertensie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Mercaptopurine:
  - verminderd effect van vitamine K-antagonisten;
  - vertraagde afbraak door xanthine-oxidase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat), met verhoogde hematologische toxiciteit.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.2.3. Pyrimidine-analogen

Capecitabine en tegafur zijn prodrugs van fluorouracil.

Tegafur is beschikbaar als onderdeel van een combinatiepreparaat met gimeracil en oteracil. Gimeracil remt de





afbraak van fluorouracil, oteracil vermindert de ongewenste effecten van fluorouracil. Fluorouracil wordt ook lokaal toegepast (zie 15.13.).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Azacitidine: ook maligne levertumoren (SKP).
- Capecitabine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fluorouracil: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: ook gebruik samen met brivudine (zie rubriek "Interacties"); dihydropyrimidinedehydrogenase(DPD)-deficiëntie (zie rubriek "Ongewenste effecten").

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Azacitidine en decitabine : ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Cytarabine: ook vertigo, centrale en perifere neurotoxiciteit, griepig syndroom, lever- en niertoxiciteit, rash, conjunctivitis.
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur:
  - Ook stomatitis, diarree, cardiotoxiciteit, cerebellaire ataxie, rash, hand-voetsyndroom, oogirritatie, oedeem.
  - Ongeveer 5 tot 8% van de bevolking heeft een **dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)-deficiëntie**, wat bij gebruik van deze middelen kan leiden tot **toxiciteit die dodelijk kan zijn**.
- Gemcitabine: ook hemolytisch-uremisch syndroom, oedeem, cardiotoxiciteit, griepig syndroom, interstitieel longlijden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: verhoogde toxiciteit, **gaande tot fatale reacties** bij associëren met brivudine.
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: verhoogde toxiciteit bij associëren met folinezuur of foliumzuur.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: testen op DPD-deficiëntie voorafgaand aan de behandeling wordt aanbevolen (SKP).

### 13.1.2.4. Andere antimetabolieten

Pemetrexed, hydroxycarbamide, raltitrexed en trifluridine zijn antimetabolieten. Trifluridine is enkel beschikbaar in vaste associatie met tipiracil, een inhibitor van het metabolisme van trifluridine. Hydroxycarbamide wordt ook gebruikt bij ernstige vormen van sikkelcelziekte (zie 2.3.4.)



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Raltitrexed: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Rash.
- Dyspneu, interstitiële longaantasting.
- Neuropathie.
- Levertoxiciteit.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Pemetrexed: ter preventie van de toxiciteit en de ernstige allergische reacties dienen patiënten gelijktijdig corticosteroiden, foliumzuur en vitamine B te krijgen.

### 13.1.3. Antitumorale antibiotica

Sommige door streptomyces-stammen geproduceerde antibiotica zijn te toxisch om als antibacteriële geneesmiddelen te worden gebruikt, maar hebben antitumorale eigenschappen.

#### 13.1.3.1. Anthracyclines en mitoxantron

### Plaatsbepaling

- Mitoxantron heeft in de SKP als indicatie bepaalde tumoren en bepaalde vormen van multiple sclerose (*zie 10.14.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Vroegere behandeling met maximale cumulatieve doses anthracyclines.
- Gebruik in combinatie met radiotherapie.
- Ernstig hartfalen; recent myocardinfarct; ernstige aritmieën.
- Doxorubicine, epirubicine, idarubicine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Idarubicine: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).



- Voor intravesicale toediening: ook urineweginfectie; hematurie; invasieve blaastumoren; urethra vernauwing.

### **Ongewenste effecten**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Belangrijke cardiotoxiciteit, die tot jaren na stoppen van de behandeling kan optreden en meestal irreversibel is. De cardiotoxiciteit is o.a. afhankelijk van de totale cumulatieve dosis.
- Stomatitis, oesofagitis.
- Hoge koorts binnen de 24 uur na toediening.
- Belangrijke weefselnecrose bij extravasatie (antidotum: dexrazoxaan, *zie 13.6.*).
- Doxorubicine in gepegyleerde liposomen: minder cardiotoxiciteit maar meer hematologische en mucocutane toxiciteit, en ook hand-voetsyndroom.
- Mitoxantron: ook blauwverkleuring van sclerae en urine.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### **Interacties**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Regelmatige controle van de cardiale ejectiefraction is vereist.

### **13.1.3.2. Bleomycine**

#### **Plaatsbepaling**

- Bleomycine heeft in de SKP als indicatie verschillende tumoren.
- Bleomycine wordt ook intralesioneel gebruikt bij de lokale behandeling van therapieresistente wratten en niet-melanoom huidkanker op basis van beperkte evidentie (indicaties niet vermeld in de SKP).
- Bleomycine kan ook gebruikt worden voor maligne pericarditis via een intrapericardiale toediening (indicatie niet vermeld in de SKP).

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- *Zie SKP.*

#### **Contra-indicaties**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

#### **Ongewenste effecten**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*, maar minder hematologische toxiciteit.
- Longtoxiciteit, gaande tot longfibrose.
- Stomatitis, oesofagitis.
- Hyperkeratose, hyperpigmentatie van de huid.
- Belangrijke weefselnecrose bij extravasatie.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*



## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Syndroom van Raynaud bij associëren met vinblastine.
- Toename van de longtoxiciteit bij associëren met cisplatine.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.3.3. Mitomycine

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longtoxiciteit gaande tot longfibrose, renale toxiciteit, stomatitis, hemolytisch-uremisch syndroom.
- Ulceratie bij extravasatie.

## Zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.4. Topo-isomerase-inhibitoren

#### 13.1.4.1. Topo-isomerase 1-inhibitoren

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Irinotecan: ook inflammatoire darmziekten, intestinale obstructie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Ernstige hematologische toxiciteit.
- Irinotecan: ook ernstige diarree, verminderde eetlust, koorts, cholinerg syndroom (rinitis, speekselvloed, zweten, bradycardie, miosis, hyperperistaltiek) dat uitdroging kan veroorzaken, verhoging van het bilirubine en van de leverenzymen.
- Topotecan: ook moeheid, diarree.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Borstvoeding is gecontra-indiceerd tot 1 maand na de laatste toediening van irinotecan in liposomale vorm.



## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.4.2. Topo-isomerase 2-inhibitoren

Dexrazoxaan, een topo-isomerase-2-inhibitor die wordt voorgesteld als antidotum bij extravasatie van de anthracyclines, wordt besproken in 13.6.; etoposide wordt hier besproken.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Perifere en centrale neurotoxiciteit, ernstige hematologische toxiciteit, hypotensie bij intraveneuze toediening.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.5. Microtubulaire inhibitoren

#### 13.1.5.1. Vinca rosea-alkaloïden

Vindesine is niet meer beschikbaar sinds december 2023.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Vincristine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Obstipatie en soms paralytische ileus.
- Syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH), met hyponatriëmie bij hoge doses.



- Belangrijke necrose met ulceratie bij extravasatie.
- Vinblastine en vincristine: ook centrale en perifere neurologische toxiciteit, met stoornissen van het autonome zenuwstelsel. Voor vincristine is de beenmergdepressie minder, maar de neurotoxiciteit meer uitgesproken.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Vinblastine: syndroom van Raynaud bij associëren met bleomycine.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.5.2. Taxanen

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cabazitaxel, docetaxel: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Verhoogde capillaire permeabiliteit met hypotensie en oedeem.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Polyneuritis.
- Nagelveranderingen waaronder nagelloslating.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Bij gebruik van taxanen worden vooraf corticosteroïden toegediend ter preventie van overgevoeligheidsreacties en capillaire hyperpermeabiliteit.

### 13.1.5.3. Eribuline

Eribuline is een analoog van halichondrine dat geïsoleerd wordt uit een zeespons.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.



## Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Zwangerschap en borstvoeding.

## Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Perifere neuropathie.

## Zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Zie 13. Antitumorale middelen

### 13.1.6. Antitumorale associaties

Het gaat om de associatie van daunorubicine en cytarabine in liposomale vorm.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Voor cytarabine: zie 13.1.2.3..
- In tegenstelling tot niet-liposomaal cytarabine, is er voor liposomaal cytarabine geen dosisaanpassing nodig bij matige of ernstige nierinsufficiëntie.
- Voor daunorubicine: zie 13.1.3.1..

## 13.2. Targeted therapie

### Contra-indicaties

- Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

#### 13.2.1. Monoklonale antilichamen

Monoklonale antilichamen horen bij de zogenaamde “targeted therapie”. Ze richten zich specifiek op kankercellen of op weefsel rond de tumor. Sommige worden vaak gecombineerd met chemotherapie.

Belantamab mafodotine is niet meer beschikbaar sinds februari 2024.

#### Plaatsbepaling

- De hier besproken monoklonale antilichamen worden gebruikt bij kanker. Ze beïnvloeden de mutaties die leiden tot maligne transformatie van cellen, of zijn gericht tegen de tumorangiogenese.
- Monoklonale antilichamen die het immuunsysteem inzetten tegen kanker worden vermeld in 13.3..
- Sommige monoklonale antilichamen zijn gekoppeld aan een cytotoxisch middel: belantamab mafodotin, brentuximab vedotin, enfortumab vedotin, gemtuzumab ozogamicine, inotuzumab ozogamicine, polatuzumab vedotine, sacituzumab govitecan, trastuzumab deruxtecan en trastuzumab emtansine.
- Bevacizumab wordt *off-label* soms ook gebruikt bij maculadegeneratie (zie 16.9.).
- Rituximab heeft in de SKP ook als indicaties reumatoïde artritis resistent tegen de andere *disease modifying antirheumatic drugs* (zie 9.2.), granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis (voor MabThera®) en pemfigus.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.



## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Inotuzumab ozogamicine: risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

## Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.
- Belantamab mafodotin: infecties (pneumonie, bovenste luchtweginfecties), hematologische stoornissen, oogaandoeningen (bv. keratopathie), gastro-intestinale stoornissen, infuusreacties, koorts, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen en stijging creatinekinase.
- Brentuximab vedotin: leuko-encefalopathie, perifere neuropathie, syndroom van Stevens-Johnson, hematologische stoornissen.
- Cetuximab: dyspneu, diarree, huidletsels zoals rash en huiddroogte, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie.
- Daratumumab: infuusreacties, pneumonie, hypertensie, hematologische stoornissen.
- Dinutuximab: infuusreacties, ernstige neuropathische pijn, perifere neuropathie, visusstoornissen, capillaire extravasatie met hypotensie.
- Elotuzumab: infuusreacties, diarree, pneumonie, hematologische stoornissen.
- Enfortumab vedotin: perifere sensorische neuropathie, gastro-intestinale stoornissen, huidreacties (waaronder ernstige voorvallen en fataal), anemie, stijging leverenzymen, hyperglykemie (waaronder ketoacidose en fataal), droge ogen.
- Gemtuzumab ozogamicine: bloedingen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, vermoeidheid, stomatitis, hoofdpijn, hepatotoxiciteit.
- Inotuzumab ozogamicine: trombocytopenie, neutropenie, gastro-intestinale stoornissen, infuusreacties, hoofdpijn, infecties, verhoogde leverenzymen, veno-occlusieve leverziekte, bloedingen (o.a. gastro-intestinaal en ter hoogte van het centraal zenuwstelsel), **QT-verlenging met risico van torsades de pointes** (zie Inl.6.2.2.).
- Isatuximab: ook infusiegerelateerde reacties, hypertensie, dyspneu, slapeloosheid, rugpijn, verminderde eetlust en gewichtsverlies, voorkamerfibrillatie. Zelden: hartfalen.
- Mogamulizumab: Infuusreacties, ernstige huidreacties tot syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, ernstige infecties.
- Obinutuzumab: zie de ongewenste effecten van rituximab.
- Panitumumab: interstitiële longziekte, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie.
- Pertuzumab: cardiale toxiciteit (reversibel).
- Polatuzumab vedotine: infecties, hematologische stoornissen, hypokaliëmie, perifere neuropathie, gastro-intestinale stoornissen, alopecia, infuusreacties.
- Ramucirumab: gastro-intestinale effecten zoals fistels en perforatie, bloedingen, trombo-embolische events, arteriële hypertensie, stomatitis.
- Rituximab: leuko-encefalopathie, infuusreacties, tumorlysis-syndroom, cardiale toxiciteit.
- Sacituzumab govitecan: hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, elektrolytenstoornissen, hyperglykemie, insomnia, angst, dysgeusie, alopecie, rash, pruritus, rugpijn, artralgie.
- Tafasitamab: infecties, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, leverfunctiestoornissen, huidkanker (basaalcelcarcinoom), dermatologische reacties, hypogammaglobulinemie, elektrolytenstoornissen, paresthesie, dysgeusie, stijging serumcreatinine.
- Trastuzumab (al dan niet in combinatie met chemotherapie): infecties, hematologische stoornissen, pulmonale problemen waaronder interstitiële pneumonie, cardiotoxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, nierstoornissen, neurotoxiciteit (o.a. paresthesie, dysgeusie), musculoskeletale pijn, dermatologische problemen (o.a. alopecia, rash, nagelveranderingen), oogaandoeningen, psychische stoornissen (o.a. insomnia) overgevoeligheidsreacties, infusiegerelateerde reacties, mastitis, perifeer





oedeem.

- Trastuzumab deruxtecan: luchtweginfecties, pulmonale problemen waaronder interstitiële pneumonie, hematologische stoornissen, linkerventrikeldisfunctie (LVEF), dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, dermatologische problemen (o.a. alopecia, rash), visusstoornissen, perifeer oedeem, hypokaliëmie, stijging van de leverenzymen en creatinine.
- Trastuzumab emtansine: urineweginfecties, pulmonale problemen waaronder interstitiële pneumonie, hematologische stoornissen, cardiotoxiciteit (LVEF-verlaging, hypertensie), bloedingen, neurotoxiciteit (o.a. perifere neuropathie, dysgeusie), gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, musculoskeletale pijn, dermatologische problemen (o.a. alopecia, rash, nagelveranderingen), oogaandoeningen, perifeer oedeem, hypokaliëmie, stijging van de leverenzymen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen

## Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Inotuzumab ozogamycine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2.).

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Bij sommige monoklonale antilichamen wordt een ladingsdosis gegeven en wordt, omwille van overgevoeligheidsreacties, de eerste dosis langzamer toegediend. De patiënt dient nauwlettend opgevolgd te worden. Soms wordt ook premedicatie zoals antihistaminica en corticosteroïden, gegeven.
- Gemtuzumab ozogamicine kan mogelijk fatale hepatotoxiciteit veroorzaken. Biologische en klinische monitoring is aanbevolen.
- Trastuzumab, trastuzumab deruxtecan en trastuzumab emtansine: regelmatige controle van de cardiale ejectiefractie is vereist.

## 13.2.2. Proteïnekinase-inhibitoren

Proteïnekinase-inhibitoren beïnvloeden mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling, groei en uitzaaiing van kanker. De werking van deze laagmoleculaire substanties (*small molecules* of "nibs") is gebaseerd op inhibitie van proteïnekinasen ter hoogte van diverse groeifactorreceptoren.

Ze worden afhankelijk van hun specifieke werking ingedeeld in ALK-inhibitoren, BCR-ABL-inhibitoren, BRAF-inhibitoren, BTK-inhibitoren, CDK4/6-inhibitoren, EGFR-inhibitoren, FLT3-inhibitoren, MEK-inhibitoren, mTOR-inhibitoren, PI3K-inhibitoren en een aantal diverse.

De proteïnekinase-inhibitoren (uitgezonderd temsirolimus) worden oraal toegediend.

Proteïnekinase-inhibitoren worden ook gebruikt bij immuungemedieerde aandoeningen: zie 12.3.2.5..

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsetinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib: risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

## Ongewenste effecten

- Volgende ongewenste effecten worden gezien bij talrijke proteïnekinase-inhibitoren:
  - Gastro-intestinale stoornissen: nausea, braken, diarree, obstipatie.



- Moeheid.
- Huiduitslag, visusstoornissen.
- Beenmergdepressie met neutropenie (risico van ernstige infecties), anemie, trombocytopenie (risico van bloedingen).
- Leverstoornissen.
- **Verlenging van het QT-interval**, met risico van torsades de pointes. Dit geldt voor bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib. Mogelijk geldt dit ook voor asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib. Voor de risicofactoren voor torsades de pointes: zie *Inl.6.2.2.*
- **Voor meer gedetailleerde informatie, zie de SKP's.**

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Proteïnekinase-inhibitoren geven aanleiding tot zeer veel mogelijke interacties. Aangezien ze oraal ingenomen worden door ambulante patiënten moet elke arts, tandarts of apotheker die een extra geneesmiddel wenst te geven aan deze patiënten dit met de grootste voorzichtigheid doen. Overleg met de oncoloog is wenselijk.** De website <https://www.cancer-druginteractions.org/> kan geraadpleegd worden.
- Wisselend effect van voeding en middelen die de maag-pH beïnvloeden op de resorptie van proteïnekinase-inhibitoren.
- Verschillende producten geven aanleiding tot **QT-verlenging** met risico op torsades de pointes (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*), bij combinatie met andere geneesmiddelen die QT-verlenging geven of bij verhoging van de concentraties door inhibitie van de afbraak.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.2.2.1. ALK-inhibitoren

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*

### 13.2.2.2. BCR-ABL-inhibitoren

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*



## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*

### **13.2.2.3. BRAF-inhibitoren**

BRAF-inhibitoren (dabrafenib, encorafenib, vemurafenib) worden vaak gecombineerd met MEK-inhibitoren (zie 13.2.2.8.).

## **Contra-indicaties**

- *Zie 13.2.2.*

## **Ongewenste effecten**

- *Zie 13.2.2.*

## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*

### **13.2.2.4. BTK-inhibitoren**

## **Contra-indicaties**

- *Zie 13.2.2.*

## **Ongewenste effecten**

- *Zie 13.2.2.*

## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*

### **13.2.2.5. CDK4/6-inhibitoren**

## **Contra-indicaties**

- *Zie 13.2.2.*

## **Ongewenste effecten**

- *Zie 13.2.2.*

## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*

### **13.2.2.6. EGFR-inhibitoren**

## **Contra-indicaties**

- *Zie 13.2.2.*

## **Ongewenste effecten**

- *Zie 13.2.2.*

## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*



### 13.2.2.7. FLT3-inhibitoren

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*

### 13.2.2.8. MEK-inhibitoren

MEK-inhibitoren (binimetinib, cobimetinib, trametinib) worden vaak gecombineerd met BRAF-inhibitoren (zie 13.2.2.3.).

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*

### 13.2.2.9. mTOR-inhibitoren

Temsirolimus is niet meer beschikbaar in België sinds oktober 2022.

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

### 13.2.2.10. PI3K-inhibitoren

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*



### 13.2.2.11. Diverse proteïnekinase-inhibitoren

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.
- Fedratinib wordt gebruikt voor de behandeling van splenomegalie geassocieerd met myelofibrose.
- Ruxolitinib wordt ook gebruikt bij de behandeling van *graft versus host disease*.

#### Contra-indicaties

- Zie 13.2.2.

#### Ongewenste effecten

- Zie 13.2.2.

#### Interacties

- Zie 13.2.2.

### 13.2.3. PARP-inhibitoren

PARP-inhibitoren verhinderen de werking van een proteïne (PARP) dat beschadigd DNA herstelt.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

#### Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Vermoeidheid, hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, dysgeusie, hoofdpijn, duizeligheid, **teratogeniteit**.
- Secundaire hematologische maligniteiten.
- Olaparib: ook rash, hoest en dyspneu, stijging serumcreatinine, overgevoelighedsreacties.
- Niraparib: ook rash, hoest, dyspneu, hypertensie, tachycardie, infecties, psychische klachten, artralgie, rugpijn, hypokaliëmie, gewichtsverlies, fotosensibilisatie, perifeer oedeem, overgevoelighedsreacties.
- Talazoparib: ook alopecie.

#### Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen

#### Bijzondere voorzorgen

- Zie 13. Antitumorale middelen

### 13.2.4. Proteasoominhibitoren

Deze middelen inhiberen de werking van het proteasoom, een cellulaire structuur die instaat voor de afbraak van proteïnen in de cel.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.



## Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Bortezomib: perifere neuropathie, rash, myalgie, artralgie, hypotensie.
- Ixazomib: hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, hepatotoxiciteit.
- Carfilzomib: perifere neuropathie, cardiovasculaire ongewenste effecten (bv. hartfalen, myocardinfarct, veneuze trombo-embolie), infuusreacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen

## Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen

### 13.2.5. Inhibitoren van de Hedgehog-signalroute

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

#### Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Zwangerschap en borstvoeding.

#### Ongewenste effecten

- Spierspasmen, alopecie, jeuk, gewichtsverlies, dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Vismodegib en sonidegib zijn **sterk teratogeen. Twee anticonceptiemethoden zijn vereist bij vrouwen tijdens en na de behandeling (sonidegib: tot minstens 20 maanden erna, vismodegib: tot 24 maanden erna). Dezelfde termijnen gelden voor de contra-indicatie borstvoeding. Mannen dienen een condoom te gebruiken tijdens en na de behandeling (sonidegib: tot 6 maanden erna, vismodegib: tot 2 maanden erna).**

#### Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen

## 13.3. Immunotherapie

Immunotherapie zet het immuunsysteem aan tot een respons tegen kanker.

#### Contra-indicaties

- Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

### 13.3.1. Immunecheckpoint-inhibitoren

De immunecheckpoint-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen die de negatieve regulatoren van T-celactivatie inhiberen. Deze worden onderverdeeld in inhibitoren van CTLA-4 en PD-1/PD-L1.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.



## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **De symptomen van de immunologische reacties zijn in het begin dikwijls specifiek (zie Bijzondere voorzorgen).**
- Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.
- Elk orgaan kan getroffen worden door immuungerelateerde ongewenste effecten, zelden **ook meerdere maanden na de laatste toediening**. Vaak zijn het huidreacties (bv. rash, jeuk); maar het kan ook gaan om o.a. pneumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, pancreatitis, endocrinopathie, neuropathie, meningo-encefalitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Bijzondere voorzorgen

- De eerste dosis wordt soms langzamer toegediend wegens het risico op overgevoeligheidsreacties. De patiënt dient nauwlettend opgevolgd te worden. Soms wordt ook premedicatie zoals antihistaminica en corticosteroiden, gegeven.
- **De symptomen van de immunologische reacties zijn in het begin dikwijls specifiek: diarree en/of buikpijn, specifieke hoofdpijnklachten, hoesten en dyspneu (zie Folia juli 2019). De behandeling van deze ongewenste effecten behoort tot de gespecialiseerde zorg. Alertheid en een snelle doorverwijzing zijn van groot belang.**

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.3.2. CAR-T cel therapie

CAR-T cel therapieën bestaan uit genetisch gemodificeerde T-cellen met chimere antigeenreceptoren (CAR). De nieuwe CAR op de T-cel herkent en bindt met specifieke proteïnen op de kankercel wat een immuunreactie triggert.

De CAR-T cel therapieën die momenteel vergund zijn in België, zijn behandelingen met autologe anti-CD19 CAR T-cellen voor bepaalde hematologische maligniteiten. Het gaat om één toediening volgend op een korte voorbehandeling met lymfocytendepletie-chemotherapie.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- De contra-indicaties voor lymfocytendepletie-chemotherapie moeten in overweging genomen worden.

## Ongewenste effecten

- Het **cytokine-release-syndroom (CRS)** komt in zekere mate bij de meeste patiënten voor. De eerste symptomen zijn o.a. koorts, hypotensie, tachycardie, rillingen, hypoxie. Ernstige CRS, inclusief fatale of levensbedreigende voorvallen, komen frequent voor.
- CRS kan gepaard gaan met disfunctie van eindorganen (bv. lever, nieren, hart en longen) en verslechtering van onderliggende orgaanpathologieën. In bepaalde gevallen kunnen macrofaagactivatiesyndroom en hemofagocyttaire lymfohistiocytose optreden.
- **Neurologische stoornissen** komen frequent voor: bv. encefalopathie, tremor, ataxie, delier, hemiparase,



epileptische insulsten. Deze kunnen levensbedreigend of fataal zijn.

- Infecties komen frequent voor. Ook verhoogd risico op virale reactivering (bv. hepatitis B virus).
- Hematologische stoornissen (ook langdurige cytopenieën), coagulopathie, verhoogde transaminasen, hyperbilirubinemie, elektrolytenstoornissen, hyperglykemie, hypoalbuminemie, verlaagde immunoglobulines.
- Gastro-intestinale stoornissen, respiratoire klachten, psychische klachten, hartaandoeningen, hypertensie, trombose, motore disfunctie, spierpijn, verminderde nierfunctie, huiduitslag, oedeem, pijn, verminderd gezichtsvermogen, overgevoelighedsreacties.
- Tumorlysis-syndroom.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Bijzondere voorzorgen

- Voorafgaand aan de afname van de witte bloedcellen, moet er gescreend worden voor hepatitis B, hepatitis C en HIV.
- Tocilizumab moet beschikbaar zijn in het gekwalificeerd behandelcentrum voor het geval dat CRS optreedt.
- Dagelijkse controle van symptomen van CRS, neurologische stoornissen en andere ongewenste effecten gedurende minstens de eerste 10 dagen na infusie.
- Patiënten moeten minstens 4 weken na de infusie in de buurt blijven van een gekwalificeerd behandelcentrum. Patiënten moeten dringend medische hulp zoeken als er tekenen of symptomen van CRS en neurologische stoornissen optreden.
- Cytopenieën kunnen meerdere weken na de behandeling aanwezig zijn.
- Patiënten mogen niet autorijden of zware/mogelijk gevaarlijke machines bedienen tot minstens 8 weken na de infusie of totdat neurologische ongewenste effecten verdwenen zijn.
- Levende vaccins worden niet aanbevolen gedurende minstens 6 weken voorafgaand aan de lymfocytendepletie-chemotherapie, tijdens de CAR-T celtherapie en tot herstel van het immuunsysteem na behandeling.

### 13.3.3. Diverse immunotherapeutische middelen

T- cel “engagers” zijn nieuwe vormen van immuuntherapie die een efficiënte T-celgedeïeerd celdood van tumorcellen beogen. Deze geneesmiddelen binden tegelijkertijd aan de T-cel (via CD3) en aan tumorspecifieke antigenen. Momenteel zijn de volgende bispecifieke T-cel engagers beschikbaar: blinatumomab (target CD19), glofitamab (target CD20), teclistamab (target BCMA) en tebentafusp (target gp100).

Bacillus Calmette-Guérin, thalidomide en de thalidomide-analogen lenalidomide en pomalidomide worden bij niet-specifieke immunotherapiemiddelen gerekend.

Bacillus Calmette-Guérin is niet meer beschikbaar sinds januari 2024.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- Bacillus Calmette-Guérin: cystitis, dyspneu, koorts, artralgie, veralgemeende infecties.





- Blinatumomab: koorts, infecties, infuusreacties, potentieel ernstige neurologische stoornissen (encefalopathie, convulsies, cognitieve disfunctie), leverstoornissen, pancreatitis.
- Glofitamab: cytokine-release-syndroom, hematologische stoornissen, infecties (sepsis, COVID-19 en COVID-19-pneumonie), tumor flare, pleurale effusie en huiduitslag.
- Lenalidomide, pomalidomide en thalidomide: hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, trombo-embolie, gastro-intestinale stoornissen, teratogeniteit.
- Tebentafusp: cytokine-release-syndroom, acute huidreacties, leverfunctiestoornissen, hartritme stoornissen.
- Teclistamab: hematologische stoornissen, infecties (vooral bovenste luchtweginfecties, pneumonie), cytokine-release-syndroom, hypogammaglobulinemie, neurotoxiciteit, musculoskeletale pijn, gastro-intestinale stoornissen, elektrolytenstoornissen.

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Thalidomide is sterk teratogeen, de thalidomide-analogen lenalidomide en pomalidomide worden in dit verband met thalidomide gelijkgesteld.**

### Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## 13.4. Diverse antitumorale middelen

### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding voor alle middelen in deze klasse. Tretinoïne is sterk teratogeen.**
- Anagrelide, arseentrioxide en panobinostat: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

### Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Anagrelide, arseentrioxide en panobinostat: risico voor QT-verlenging met mogelijkheid van torsades de pointes (*zie Inl.6.2.2.*).**
- Aflibercept: koorts, gastro-intestinale ongewenste effecten zoals fistels en intestinale perforatie, hematologische stoornissen, bloeding, arteriële hypertensie, proteïnurie, arteriële trombo-embolie, vertraagde wondheling, neuropathie, kaakbeen necrose, hand-voetsyndroom.
- Amsacrine: hypotensie, convulsies, hepatotoxiciteit.
- Anagrelide: cardiovasculaire en neurologische ongewenste effecten.
- Arseentrioxide: leukocytactivatiesyndroom, hyperglykemie.
- Bexaroteen: leukopenie, hyperlipidemie, hypothyreoïdie, huidreacties, hoofdpijn, **teratogeniteit.**
- Mitotaan: leukopenie, stollingsstoornissen, stoornissen t.h.v. het centrale zenuwstelsel.
- Crisantaspase: gastro-intestinale stoornissen, overgevoelighedsreacties, stollingsstoornissen en trombo-embolische events, neutropenie en infecties, pancreas- en levertoxiciteit, gewichtsverlies, musculoskeletale pijn, verhoogde lipiden, cholesterol en triglyceriden, hyperglykemie.
- Panobinostat: hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, cardiale toxiciteit, niertoxiciteit, hepatotoxiciteit, **teratogeniteit.**
- Pegaspargase: gastro-intestinale stoornissen, overgevoelighedsreacties, stollingsstoornissen en trombo-embolische events, neutropenie en infecties, pancreas-, lever-, en niertoxiciteit en neurologische



stoornissen.

- Tasonermin: lokale reacties, griepig syndroom, moeheid, hartaritmieën, hepatotoxiciteit.
- Temoporfine: verbranding, infectie, huidnecrose, litteken in het fotogeactiveerde gebied, anemie, hemorragie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. necrotiserend stomatitis),
- Trabectedine: hematologische en gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, rhabdomyolyse.
- Tretinoïne: droge huid en mucosa, erytheem, alopecie, cheilitis, hoofdpijn, botpijn, **teratogeniteit**.
- Venetoclax: tumorlysis-syndroom, immuunsuppressie, gastro-intestinale stoornissen, hyperfosfatemie, **teratogeniteit**.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Tretinoïne en venetoclax zijn sterk teratogeen.**

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Anagrelide, arseentrioxide en panobinostat: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## 13.5. Anti-hormonale middelen in de oncologie

Dit hoofdstuk bespreekt een aantal anti-hormonale middelen die bijna uitsluitend in de oncologie gebruikt worden.

### 13.5.1. Tamoxifen

Tamoxifen is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator. De selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren bazedoxifeen en raloxifeen, gebruikt bij osteoporose, worden besproken in 9.5.3., en clomifeen gebruikt in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid in 6.5.1..

Tamoxifen heeft een agonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van skelet en lever, een antagonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel, en een partieel agonistisch effect ter hoogte van het endometrium.

### Plaatsbepaling

- Tamoxifen wordt gebruikt bij premenopauzale en postmenopauzale vrouwen voor de behandeling van hormoonreceptor-positief borstcarcinoom [*zie Folia januari 2021*]. De behandeling met tamoxifen als adjuvante therapie duurt klassiek 5 jaar. Afhankelijk van het risicoprofiel van de initiële kanker kan een behandeling van 10 jaar een voordeel geven ten opzichte van een behandeling van 5 jaar. Hierbij moet de afweging gemaakt worden met de ongewenste effecten van tamoxifen (bv. risico op endometriumkanker of trombo-embolie).
- Over gebruik van tamoxifen in primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een sterk verhoogd risico bestaat geen eensgezindheid; indicatie niet vermeld in de SKP [*zie Folia juli 2021*].
- Een behandeling gedurende drie maanden met tamoxifen (10 tot 20 mg p.d.) kan doeltreffend zijn bij ernstige mastodynie, of bij storende gynaecomastie bij de man (indicaties niet vermeld in de SKP).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*



## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen: frequent.
- Vaginale droogte met dyspareunie en pruritus vulvae: frequent.
- Cystische hyperplasie van het endometrium, met vaginaal bloedverlies en zelden ontwikkeling van endometriumcarcinoom.
- Ovariumcysten en (frequent) oligo- of amenorroe, irregulaire menses bij premenopauzale vrouwen.
- Nausea en braken.
- Kuitkrampen.
- Visusstoornissen.
- Rash.
- Hypercalciëmie, hypertriglyceridemie.
- Leukopenie en trombocytopenie.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie en TIA.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Tamoxifen is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Tamoxifen is een prodrug en wordt door CYP2D6 omgezet tot zijn actieve metaboliet. **Gebruik van paroxetine en fluoxetine, krachtige CYP2D6-inhibitoren, wordt afgeraden bij vrouwen behandeld met tamoxifen [zie Folia april 2010].**

## Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van hyperplasie en carcinoom van het endometrium, is jaarlijkse echografische controle van het *cavum uteri*, met eventueel biopsie, aangewezen, zeker bij uterinen bloedverlies.
- Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met antecedenten van veneuze trombo-embolie. Bij majeure ingrepen of bij langdurige immobiliteit, dient anticoagulerende profylaxe overwogen te worden.

## 13.5.2. Fulvestrant

Fulvestrant is een zuivere antagonist ter hoogte van de oestrogeenreceptoren.

## Plaatsbepaling

- Fulvestrant wordt gebruikt bij vrouwen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptorpositief borstcarcinoom (*zie Folia januari 2021*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen: frequent.
- Nausea, hoofdpijn.



- Rash.
- Stijging van de leverenzymen.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.5.3. Aromatase-inhibitoren

Anastrozol, exemestan en letrozol inhiberen of inactiveren het enzym aromatase in de perifere weefsels, en remmen zo de oestrogensynthese uit androgene precursors afkomstig van de bijnier en ovaria.

#### Plaatsbepaling

- Aromatase-inhibitoren zijn geïndiceerd (SKP) als adjuvante therapie (na heelkunde) bij postmenopauzale vrouwen voor borstkanker in een vroeg stadium [*zie Folia januari 2021*]. Ze worden klassiek 5 jaar gegeven. Afhankelijk van het risicoprofiel van de initiële kanker kan het aanvullend toedienen van aromatase-inhibitoren tot 5 jaar volgend op een initiële anti-hormonale behandeling van 5 jaar een voordeel geven op bepaalde eindpunten. Hierbij dient de afweging gemaakt te worden met de ongewenste effecten van de aromatase-inhibitoren (bv. gewrichtsklachten, fracturen) en met het feit dat er voor deze aanpak geen bewezen effect is op de totale overleving.
- Aromatase-inhibitoren hebben in de SKP ook als indicatie geavanceerde hormoonreceptor-positieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen [*zie Folia januari 2021*].
- Over gebruik van aromatase-inhibitoren in primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een sterk verhoogd risico bestaat geen eensgezindheid; indicatie niet vermeld in de SKP [*zie Folia juli 2021*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Premenopauzale vrouwen.

#### Ongewenste effecten

- Verergeren van perimenopauzale warmte-opwellingen, vaginale droogte en dyspareunie.
- Gewrichtsklachten.
- Daling van de botdensiteit met verhoogd fractuurrisico.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (minder dan met tamoxifen).

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

#### Interacties

- Anastrozol is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Letrozol is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

### 13.5.4. Anti-androgenen

Hier worden de anti-androgenen besproken die enkel gebruikt worden bij prostaatacarcinoom. Cyproteron heeft, naast prostaatacarcinoom, nog andere indicaties, en wordt besproken in 5.3.5.. De anti-androgenen worden oraal toegediend.

Apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide en flutamide zijn antagonisten ter hoogte van de androgeenreceptoren.



Abirateronacetaat is een androgeensyntheseremmer.

## Plaatsbepaling

- Patiënten met prostaatkanker worden behandeld met injecties van een LHRH-agonist (zie 5.3.6.) of een LHRH-antagonist (zie 5.3.7.). Ze remmen de groei van de tumor door chemische castratie. Een LHRH-agonist kan in het begin van de behandeling stijgende testosteronniveaus veroorzaken en symptomen verergeren. Dit kan opgevangen worden door een behandeling met een anti-androgeen gedurende de eerste weken.
- Bij gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatacarcinoom vormt (chemische) castratie de basis van de behandeling. Aanvullend zijn er verschillende therapeutische opties waaronder het geven van anti-androgenen om de werking van perifere androgenen te onderdrukken.
- Op termijn evolueert een hormoongevoelige prostaatacarcinoom naar een castratie-resistente prostaatacarcinoom (CRPC). Bij (gemetastaseerde) CRPC wordt de chemische castratie voortgezet en kunnen ook anti-androgenen gebruikt worden.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding bij de partner van de man.**
- Abirateron, flutamide: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, gynaecomastie, vermoeidheid, myopathie, verminderde libido, erectiele dysfunctie, alopecie, depressie, gedaalde botdensiteit en fracturen, dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie bij langdurig gebruik.
- Cardiovasculaire bijwerkingen: hypertensie, ischemische hartziekte en hartfalen.
- Huidreacties, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit.
- Abirateron: ook perifeer oedeem, hypokaliëmie, aritmieën, urineweginfecties.
- Apalutamide: ook gewichtsverlies, artralgie, hypothyroïdie en dysgeusie.
- Bicalutamide: ook anemie, interstitiële longziekte.
- Darolutamide: ook neutropenie.
- Enzalutamide: ook neutropenie, neuropsychische stoornissen, convulsies.
- Flutamide: ook insomnia, interstitiële longziekte.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen

## Interacties

- Abirateron is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van CYP2D6 en CYP2C8 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Apalutamide is een inductor van CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 en P-gp (zie Tabel Ic., Tabel Id. en Tabel Ie. in Inl.6.3.).
- Darolutamide is een substraat van CYP 3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Enzalutamide is een substraat van CYP2C8, en inductor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Flutamide is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- **Bij seksueel betrekkingen met een vrouw die zwanger kan worden moet een condoom gebruikt worden, aangevuld met een andere anticonceptiemethode. Dit is ook nodig tot 3 maanden na stoppen van de**



**behandeling met apalutamide, enzalutamide en flutamide; tot 130 dagen erna met bicalutamide; en tot 1 week erna met darolutamide.**

- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.
- Abirateron: wordt altijd in combinatie met prednison of prednisolon gegeven gezien de mineralcorticoïde effecten (hypertensie, waterretentie en hypokaliëmie) van abirateron.
- Apalutamide en enzalutamide: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van of risicofactoren voor convulsies.

## **13.6. Detoxificantia bij antitumorale middelen**

### **Plaatsbepaling**

- Deze middelen worden gebruikt om de specifieke toxiciteit van een cytostaticum of een groep van cytostatica te beperken.
- Dexrazoxaan, een topo-isomerase 2-inhibitor, heeft in de SKP als indicatie de behandeling van extravasatie van de anthracyclines. Het wordt ook soms off-label gebruikt als antidotum bij cardiale toxiciteit van de anthracyclines.
- Mesna heeft in de SKP de indicatie de preventie en controle van blaastoxiciteit van cyclofosfamide en ifosfamide.
- Xanthine-oxidase-inhibitoren en rasburicase, gebruikt voor acute hyperuricemie bij de start van sommige chemotherapieën, worden besproken in 9.3.
- Folinezuur, gebruikt om de toxische effecten van hooggedoseerd methotrexaat tegen te gaan, wordt besproken in 14.2.2.7.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Zie SKP.

### **Contra-indicaties**

- Mesna: nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Dexrazoxaan: gastro-intestinale stoornissen, verhoogde vatbaarheid voor infecties.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 13. Antitumorale middelen*



## 14. Mineralen en vitaminen

### 14.1. Mineralen

### 14.2. Vitaminen

Alleen de als geneesmiddel geregistreerde preparaten worden hier vermeld. De meeste preparaten op basis van mineralen en vitaminen zijn als voedingssupplement geregistreerd.

### 14.1. Mineralen

Calcium wordt besproken in 9.5.1. bij de geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose.

#### 14.1.1. Ijzer

##### Plaatsbepaling

- Bij ferriprive anemie volstaat meestal orale toediening van ijzer. Het voordeel van de ferro-vorm (Fe) (gluconaat, sulfaat) is dat het, in tegenstelling tot de ferri-vorm (Fe), niet meer gereduceerd hoeft te worden om te kunnen worden opgenomen. Driewaardig ijzerpolysaccharide lijkt evenwaardig met de tweewaardige ijzerzouten.
- Soms wordt ascorbinezuur toegevoegd om de resorptie van het ijzer te verbeteren: het klinisch belang ervan is onduidelijk.
- Bij behandeling van ijzertekort is het nuttig om ijzer verder toe te dienen gedurende een 2 à 3-tal maanden na normalisering van het hemoglobinegehalte, om de ijzerreserves in het organisme aan te vullen.
- Bariatrische chirurgie, zoals gastrectomie of gastric bypass, kan malabsorptie induceren met chronisch ijzergebrek. Na een sleeve gastrectomie is het nuttig om een bloedonderzoek uit te voeren naar ijzertekort. Bij sommige patiënten moet blijvend ijzer toegediend worden.
- Serumijzer kan sterk schommelen. Een gedaald ferritine is een correctere maat voor ijzergebrek, behalve als er sprake is van een inflammatoir syndroom.
- Parenterale toediening van ijzer is slechts in zeldzame gevallen aangewezen, bv. bij ernstige resorptiestoornissen of na falen van orale behandeling.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ferriprive anemie.

##### Contra-indicaties

- Hemochromatose, ijzerstapeling, herhaaldelijke bloedtransfusies.
- Ijzertextraan: ernstige leverinsufficiëntie, hepatitis (SKP).

##### Ongewenste effecten

- Orale toediening: gastro-intestinale stoornissen, diarree of obstipatie, zwartverkleuring van de feces.
- Vloeibare orale preparaten en bruistabletten best met een rietje innemen om ook reversibele verkleuring van de tanden te voorkomen.
- Intraveneuze toediening: hypotensie (vooral met ijzertextraan en bij snelle intraveneuze toediening) gaande tot shock in zeldzame gevallen; systemische overgevoeligheidsreacties gaande tot ernstige anafylaxie, met verhoogd risico bij patiënten met allergische aandoeningen zoals astma of eczeem en bij patiënten met immunologische of inflammatoire aandoeningen. Pseudo-allergische reacties komen vaker voor dan allergische reacties. Dergelijke reacties kunnen vaak worden voorkomen door de dosis langzaam toe te dienen.



- Intramusculaire toediening: pijn en soms irreversibele bruinverkleuring van de huid op de plaats van injectie.
- Overdosering kan aanleiding geven tot ernstige intoxicaties, vooral bij kinderen.

## Interacties

- Verminderde resorptie van o.a. bisfosfonaten, chinolonen, levodopa, levothyroxine en tetracyclines bij gelijktijdige inname van ijzer.
- Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van o.a. antacida, calciumzouten, tetracyclines, chinolonen, melkproducten, koffie of thee.
- Een interval van minstens 2 à 3 uur tussen inname van ijzer en inname van andere geneesmiddelen is aangewezen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Een normale zwangerschap is geen indicatie voor ijzersuppletie [zie richtlijn Zwangerschapsbegeleiding van Domus Medica].
- Orale ijzerpreparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Parenteraal ijzercarboxymaltose: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Parenteraal ijzerdextraan, ijzerderisomaltose, ijzersaccharose: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de hele zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- IJzer toedienen zonder dat de oorzaak van de ferriprivevetoestand gekend is, is af te raden.
- Orale preparaten kunnen de gastro-intestinale ongemakken bij personen met een inflammatoire darmziekte verergeren.
- Intraveneuze toediening: het gebruik van een testdosis kan een anafylactische reactie niet voorspellen. De patiënt dient tijdens en na de intraveneuze toediening geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn.
- Ijzerderisomaltose mag niet worden gebruikt bij patiënten met bacteriëmie.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

## Posologie

- Volwassene: per dag kan het organisme ongeveer 100 mg elementair ijzer per os verwerken.
- Kinderen: 2 tot 3 mg elementair ijzer/kg/dag.
- De resorptie van ijzer verbetert wanneer het wordt ingenomen 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd. Toedienen tijdens de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen maar vermindert ook de resorptie.
- Ter verbetering van de tolerantie raden sommige richtlijnen intermitterende toediening aan in plaats van dagelijkse: om de 2 dagen of tweemaal per week (*off-label* gebruik). Dit wordt enkel bij volwassenen en adolescenten aangeraden, op basis van beperkte evidentie.
- Bij de orale preparaten hieronder wordt de hoeveelheid elementair ijzer tussen haakjes aangegeven.





#### 14.1.1.1. Orale preparaten

#### 14.1.1.2. Parenterale preparaten

### 14.1.2. Fluoride

#### Plaatsbepaling

- Lokaal fluoride (dagelijks poetsen met fluoridehoudende tandpasta) beschermt tegen cariës [zie *Folia maart 2022* op basis van *Advies 9602 van de Hoge Gezondheidsraad*].
- Mondbaden met fluoride hebben geen zin wanneer fluoridehoudende tandpasta wordt gebruikt, en zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar.
- Er bestaat geen onderbouwde indicatie voor het systemisch gebruik van fluoride. Het gebruik van laaggedoseerd fluoride langs algemene weg bij kinderen, ter preventie van cariës, is niet onderbouwd. Dagelijks gebruik van fluoridehoudende tandpasta volstaat.
- De fluoride-houdende gels en lakken zijn bestemd voor applicatie door de tandarts.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van cariës.

#### Ongewenste effecten

- Chronisch systemisch gebruik van hoge doses fluoride: ernstige ongewenste effecten (bv. afwijkingen van het beendergestel en de tanden).
- Overdosis: gastro-intestinale stoornissen, hypocalciëmie en hypoglykemie, en mogelijk respiratoire of cardiale depressie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Systemisch gebruik van fluoride tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding, ter preventie van cariës, is af te raden.

#### Posologie

- Lokale toepassing ter preventie van cariës [Hoge Gezondheidsraad, Advies 9602]
  - Tot de leeftijd van 6 jaar dient een kindertandpasta met 1.000 ppm (*parts per million*) fluoride te worden gebruikt. Vanaf 6 jaar kan een gewone tandpasta (1.450 ppm fluoride) gebruikt worden.
  - Poetsen van de tanden 's morgens en 's avonds (bij voorkeur voor het slapengaan) wordt aangeraden voor alle leeftijdsgroepen.
  - Voor de groep tot 2 jaar wordt een rijstkorrelgrootte (0,125 gr) hoeveelheid tandpasta aanbevolen. Voor de groep tot 6 jaar wordt een kleine-erwtgrootte (0,25 gr) hoeveelheid tandpasta aanbevolen. Voor alle andere groepen wordt een volledig oppervlak van de borstelkop oftewel 0,5 à 1 gram aanbevolen.

### 14.1.3. Magnesium

#### Plaatsbepaling

- Toediening van magnesium is slechts aangewezen bij magnesiumtekort; dit is meestal te wijten aan de inname van geneesmiddelen (bv. tubulair verlies door tacrolimus, ciclosporine of bepaalde chemotherapeutica, diuretica, PPI's).
- Er zijn geen studies die het nut van magnesium bij spierkrampen ondersteunen, buiten de context van een magnesiumtekort [zie *Folia april 2018*].
- Magnesium wordt intraveneus toegediend voor behandeling van convulsies en hartaritmieën ten gevolge



van ernstig magnesiumtekort, alsook voor de behandeling van pre-eclampsie en eclampsie.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling van magnesiumtekort.
- Behandeling en preventie van hypomagnesiëmie bij patiënten die totale parenterale voeding krijgen.
- Behandeling en preventie van eclampsie en pre-eclampsie.
- Behandeling van hartritmestoornissen en convulsies door ernstig magnesiumtekort.

### **Contra-indicaties**

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Gastro-intestinale ongewenste effecten (diarree, abdominale pijn).
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie: risico van hypermagnesiëmie gepaard gaande met flushes, hypotensie, verlies van spierreflexen, spierzwakte, slaperigheid.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er opstapeling van magnesium.
- Orale magnesiumtoediening wordt bij voorkeur gespreid over verschillende innames per dag.

## **14.1.4. Kalium**

### **Plaatsbepaling**

- Toedienen van kalium is alleen aangewezen bij kaliumtekort. Hypokaliëmie wordt voornamelijk veroorzaakt door toegenomen verlies (kaliumverliezende diuretica, levercirrose) of door verminderde toevoer (ondervoeding, chronisch alcoholisme).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling en preventie van hypokaliëmie.

### **Contra-indicaties**

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Gelijktijdige toediening van kaliumsparende diuretica (*zie rubriek "Interacties"*).

### **Ongewenste effecten**

- Hyperkaliëmie met risico van levensbedreigende hartritmestoornissen (*zie Inl.6.2.7*).
- Gastro-intestinale stoornissen (frequent).

### **Interacties**

- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij gelijktijdige toediening van andere middelen die hyperkaliëmie geven, o.a. NSAID's, heparines, ACE-inhibitoren, sartanen, trimethoprim (*zie Inl.6.2.7*). Gelijktijdige toediening met kaliumsparende diuretica (spironolacton, eplerenon en finerenon) is gecontra-indiceerd.**

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens



de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er risico van hyperkaliëmie; voorzichtigheid is geboden bij ouderen omwille van de gedaalde nierfunctie.

## Posologie

- Per os: 10 à 30 mEq per dag (tot max. 80 mEq per dag), naargelang de klinische situatie (profylaxe of behandeling, matige of ernstige depletie).

### 14.1.5. Zink

#### Plaatsbepaling

- Er is geen evidentie voor het gebruik van zink, behalve bij een ernstig tekort. Sinds september 2020 is er geen specialiteit op basis van zink meer beschikbaar.
- Studies over een preventief of curatief effect van zuigtabletten met zink bij virale infecties van de bovenste luchtwegen geven tegenstrijdige resultaten.
- Er is op dit ogenblik geen enkele klinische onderbouwing over een effect van zink bij SARS-CoV2 (verantwoordelijk voor COVID-19) [zie *Folia mei 2020*].

#### Ongewenste effecten

- Bij overdosering: verhoogde amylasespiegels, gastro-intestinale stoornissen, hartaritmie, anemie en thrombopenie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## 14.2. Vitaminen

De vetoplosbare vitamines worden als eerste besproken, vervolgens de wateroplosbare. Daarna worden de multivitaminereparaten en de specialiteiten die o.a. vitamines bevatten, besproken. Vitamine C in associatie met analgetica wordt besproken in 8.2.4..

Alleen de als geneesmiddel geregistreerde preparaten worden hier vermeld. De meeste preparaten op basis van mineralen en vitamines zijn als voedingssupplement geregistreerd.

**Tabel Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (bron: Hoge Gezondheidsraad 2016)**

VITAMINE	Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (ADH)
Vitamine A (retinol)	650-750 µg (1 µg komt overeen met 3,33 IE)
Vitamine B (thiamine)	1,1-1,5 mg
Vitamine B (riboflavine)	1,2-1,5 mg
Vitamine B of PP (nicotinamide)	14-16 mg
Vitamine B (dexpanthenol)	5 mg
Vitamine B (pyridoxine)	2-3 mg



Vitamine B (cyanocobalamine)	4 µg
Foliumzuur	200-300 µg
Vitamine C (ascorbinezuur)	110 mg
Vitamine D (calciferol)	10-15 µg (1 µg komt overeen met 40 IE)
Vitamine E (α-tocoferol)	11-13 mg
Vitamine H of B (biotine)	40 µg
Vitamine K	50-70 µg

Meer gedetailleerde informatie zoals advies per leeftijdsgroep, is te vinden in de "Voedingsaanbevelingen voor België" van de Hoge Gezondheidsraad (herziening 2016), via [www.health.belgium.be/nl/advies-9285-voedingsaanbevelingen-voor-belgie-2016](http://www.health.belgium.be/nl/advies-9285-voedingsaanbevelingen-voor-belgie-2016)

## Plaatsbepaling

- Vitaminen worden onderverdeeld in functie van hun oplosbaarheid: vetoplosbaar of wateroplosbaar.
  - De vetoplosbare vitamines (A, D, E, K) worden via dezelfde wegen als de voedingslipiden geresorbeerd, getransporteerd en uitgescheiden; ze worden opgeslagen in verschillende organen, en kunnen toxisch zijn bij accumulatie.
  - De wateroplosbare vitamines (vitaminen van de B-groep, vitamine C) stapelen niet op en worden gemakkelijk uitgescheiden via de nieren.
- Voor sommige vitamines, vooral A en D, kan overdosering aanleiding geven tot intoxicatie.
- Uitgesproken tekort aan vitamines is in ons land zeldzaam buiten pathologische situaties zoals malabsorptie. Bij sommige bevolkingsgroepen kunnen echter subklinische hypovitaminosen optreden (zie bij de verschillende vitamines).
- Multivitaminen worden veel gebruikt (o.a. als 'anti-oxidantia'). Er is echter geen beschermend effect aangetoond tegen kanker, cardiovasculaire aandoeningen of andere gezondheidsproblemen [*zie Folia februari 2023*].
- Bij totale parenterale voeding moeten vitamines en oligo-elementen toegevoegd worden aan het mengsel (ten vroegste in de week voorafgaand aan het infuus), gezien deze elementen tijdens het productieproces niet mogen toegevoegd worden wegens stabiliteitsproblemen.
- Bij malabsorptie en na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen kan een tekort aan de vitamines A, D, E, K, B, foliumzuur en sommige mineralen optreden; bij cholestase kunnen tekorten aan de vetoplosbare vitamines A, D, E en K optreden.
- Zolang de door de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen dagelijkse dosis ongeveer overeenkomt met de dagelijkse behoefte, worden vitamines officieel beschouwd als voedingsmiddelen ("nutriënten"). Hieronder vindt u de door de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen dagelijkse hoeveelheden (ADH) voor een gezonde volwassene per vitamine.

### 14.2.1. Vetoplosbare vitamines

#### 14.2.1.1. Retinol (vitamine A)

De term "vitamine A" is een verzamelnaam voor alle natuurlijke verbindingen die een biologische activiteit hebben vergelijkbaar aan deze van retinol. Er zijn op dit ogenblik in België voor vitamine A geen monopreparaten als specialiteit beschikbaar.

## Plaatsbepaling

- *Zie 14.2. en Folia februari 2023.*
- Supplementen zijn alleen nuttig bij een tekort aan vitamine A, zoals bij patiënten met cholestase of



andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose.

- Tekort aan vitamine A (retinol) wordt in onze streken alleen aangetroffen bij ernstige malabsorptie. Supplementen worden aangeraden bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose.
- Bètacaroteen-supplementen hebben geen beschermend effect tegen cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Suppletie met bètacaroteen geeft een mogelijk verhoogd risico op longkanker, vooral bij mensen met een hoog risico op longkanker [zie *Folia februari 2023*].

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").

## Ongewenste effecten

- Hypervitaminose A: intracraniale hypertensie, hyperostose en retinopathie.
- Leveraantasting bij langdurige behandeling met doses van 25.000 IE per dag of meer.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Wegens het risico van teratogeniteit is inname van hoge doses vitamine A (totale daginname van meer dan 10.000 IE in de voeding en als supplement) tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.** Er werd geen nadelig effect vastgesteld voor lagere doses. Wanneer suppletie tijdens de zwangerschap nodig is, kan een dagelijkse dosis van 2.640 IE (800 µg) gebruikt worden, liefst als β-caroteen: het lichaam zet alleen die hoeveelheid bètacaroteen die het nodig heeft om in vitamine A.
- Tijdens de borstvoeding zijn hoge doses (> 10.000 IE per dag) gecontra-indiceerd. Een dagelijkse dosis van 4.165 IE (1.250 µg) kan gebruikt worden.

## Bijzondere voorzorgen

- Opgelet voor overdosering.

### 14.2.1.2. Vitamine D en derivaten

Vitamine D komt in het lichaam het meest voor onder de vorm van colecalfiferol (vitamine D), aangebracht via de voeding en via de omzetting van 7-dehydrocholesterol door UVB-stralen op de huid. Calcifediol (25-hydroxyvitamine D), de meest actieve metabooliet van colecalfiferol, wordt in de lever gevormd en wordt verder omgezet in de nier tot calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D), verantwoordelijk voor de uiteindelijke effecten van vitamine D. Alfacalcidol (1α-hydroxyvitamine D) is een synthetisch derivaat dat in de lever omgezet wordt tot calcitriol.

## Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Over de plaats van vitamine D bij osteoporose (colecalfiferol): *zie 9.5.*
- Blootstelling aan UV-licht is essentieel om een goede vitamine D-reserve te waarborgen. Vitamine D-tekort is dan ook mogelijk bij zowel kinderen als volwassenen in de late winter en vroege lente, vooral bij zuigelingen en ouderen die te weinig zonlicht krijgen. Het gebruik van zonnecrèmes (met hoge beschermingsfactor) remt de aanmaak van vitamine D in de huid.
- Vitamine D tekort bij zwangere vrouwen is mogelijk, vooral bij vrouwen met een donkere huidskleur en bij gesluierte vrouwen.
- Een tekort aan vitamine D wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.
- Op basis van verschillende studies zijn er voorlopig geen argumenten om suppletie van vitamine D buiten de risicogroepen aan te bevelen [zie *Folia juli 2022*].
- Preventie van vitamine D tekort bij kinderen
  - Bij alle zuigelingen en kinderen tot de leeftijd van 1 jaar wordt dagelijkse suppletie met



- colecalfiferol (400 IE per dag) aangeraden in alle EBM-bronnen.
- Sommige EBM-bronnen raden dagelijkse suppletie met colecalfiferol (400 IE per dag) aan bij alle kinderen en adolescenten met risicofactoren, zoals:
    - een donkere huid
    - weinig blootstelling aan zonlicht
    - behandeling met anti-epileptica met enzyminducerend effect (bv. carbamazepine)
  - Sommige bronnen raden extra vitamine D (400 IE) aan bij alle kinderen tot de leeftijd van 4 of 6 jaar en, in de wintermaanden, ook bij oudere kinderen en adolescenten. Deze adviezen zijn niet gebaseerd op studies met klinische eindpunten, maar op het nastreven van bepaalde serumspiegels. Er is onduidelijkheid over de optimale serumspiegel.
  - Vitamine D-supplementen worden ook aangeraden op individuele basis na bariatrische chirurgie, bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose (niet vermeld in SKP).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Calcifediol en colecalfiferol: preventie en behandeling van rachitis en osteomalacie.
- Colecalfiferol: ook preventie van fracturen ten gevolge van osteoporose bij ouderen, in combinatie met calciumsupplementen.
- Alfacalcidol en calcitriol: preventie en behandeling van renale osteodystrofie bij terminale nierinsufficiëntie (de mogelijkheid van renale metabolisatie tot calcitriol valt weg) en bij hypoparathyreoïdie.

### **Contra-indicaties**

- Hypercalciëmie; metastatische calcificatie.

### **Ongewenste effecten**

- Gastro-intestinale stoornissen, obstipatie, dorst, polyurie, stupor en weefselcalcificatie bij intoxicatie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- De gegevens over gebruik van deze preparaten (tot een maximale dagdosis van 4 000 IE) tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Bij behandeling met hogere doses dan 800 IE/d vitamine D of bij gebruik van calcitriol, calcifediol en alfacalcidol, is controle van de calciëmie aangewezen. Bij gewone profylactische doses is dit overbodig.
- Fouten bij toediening van vitamine D kunnen leiden tot een vitamine D intoxicatie. Bepaalde voorzorgsmaatregelen, zoals uitleg over de dosering en de toedieningswijze, zijn nuttig om dergelijke fouten te vermijden [*zie Folia juli 2022*].

### **Interacties**

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren van calcium met hoge doses vitamine D.
- Het gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica resulteert in hogere vitamine D-behoefte door snellere afbraak.

### **Posologie**

- Rachitis ten gevolge van vitamine D-deficiëntie: calcifediol of colecalfiferol 3.000 à 5.000 IE per dag; bij malabsorptie kunnen hogere doses nodig zijn.
- Profylaxe bij kinderen tot de leeftijd van 1 jaar: colecalfiferol 400 IE per dag, bij prematuren en andere risicokinderen soms hogere doses.



- Profylaxe bij zwangere vrouwen of bij geïnstitutionaliseerde ouderen: calcifediol of colecalciferol 800 IE per dag.
- Preventie van fracturen ten gevolge van osteoporose: colecalciferol 800 IE per dag, in combinatie met supplementen van 1 tot 1,2 g elementair calcium per dag, of 25.000 IE om de maand (zie 9.5.1).

#### 14.2.1.3. Tocoferol (vitamine E)

##### Plaatsbepaling

- Zie 14.2. en *Folia februari 2023*.
- Het nut van vitamine E als antioxidans wordt betwist. Vitamine E-supplementen hebben geen beschermend effect tegen cardiovasculaire aandoeningen en kanker [zie *Folia februari 2023*].
- Cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose kunnen een vitamine E-tekort veroorzaken (zie SKP).

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Vitamine E-tekort als gevolg van cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen (SKP).

##### Contra-indicaties

- Prematuren (risico van necrotiserende enterocolitis).

#### 14.2.1.4. Vitamine K

##### Plaatsbepaling

- Pasgeborenen beschikken niet over voldoende vitamine K en in tegenstelling tot kunstmelk bevat moedermelk weinig vitamine K. Vitamine K wordt daarom bij de geboorte toegediend, oraal of intramusculair.
- Hypovitaminose K door onvoldoende inname is zeldzaam.
- Het langdurig gebruik van breed spectrumantibiotica kan leiden tot verminderde productie van vitamine K door de darmflora.
- De resorptie van vitamine K is gestoord bij ziekte toestanden gepaard met cholestase zoals galwegenobstructie.
- Vitamine K heeft een belangrijke functie in de bloedstolling; vitamine K-antagonisten behoren tot de meest gebruikte anticoagulantia (zie 2.1.2.1.1.).
- Hypoprotrombinemie ten gevolge van gestoorde synthese van de stollingsfactoren bij hepatocellulaire aandoeningen reageert gewoonlijk niet op toediening van vitamine K.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bloeding of verhoogd bloedingsrisico ten gevolge van onvoldoende werking van vitamine K, bv. bij behandeling met vitamine K-antagonisten.
- Preventie van bloedingen bij de pasgeborene en bij zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen (eenmalige intramusculaire toediening).
- Cholestase of vetmalabsorptie.

##### Ongewenste effecten

- Intramusculaire toediening bij verhoogde bloedingsneiging: hematoom.



- Intraveneuze toediening: overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Na toediening van hoge doses vitamine K wordt het effect van de vitamine K-antagonisten dagenlang tegengegaan, en zal men daarom soms tijdelijk heparine moeten toedienen.
- Opletten voor verhoogde kans op hemolytische anemie bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie.

## Posologie

- Bij overdreven effect van de vitamine K-antagonisten is toediening van vitamine K te overwegen vanaf een INR > 5, maar vaak volstaat het onderbreken van de toediening van de vitamine K-antagonist (*zie 2.1.2.1.1.*).
- Preventie van bloedingen bij de pasgeborene: bij de geboorte bij voorkeur 1 mg intramusculair of, indien ouders een inspuiting weigeren 2 mg oraal, in een eenmalige dosis.
- Preventie van bloedingen bij zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen en die de vitamine K niet intramusculair maar peroraal kregen bij de geboorte: 2 mg per week oraal tot de leeftijd van 3 maanden.
- Patiënten met cholestase of vetmalabsorptie: dosis op geleide van de INR.

## 14.2.2. Wateroplosbare vitamines

### 14.2.2.1. Thiamine (vitamine B)

#### Plaatsbepaling

- *Zie 14.2..*
- Sommige bronnen raden aan om aan alle personen met chronisch alcoholmisbruik continu profylactisch lage doses thiamine per os toe te dienen [*zie Folia maart 2016*].
- Ernstig thiaminetekort kan optreden bij chronische alcoholproblemen met deficiënte voeding, maar ook bv. bij chronisch vasten of persisterend braken, of na bariatrische heelkunde. Ernstig thiaminetekort kan leiden tot Wernicke-encefalopathie, een ernstige neurologische aandoening die vaak wordt miskend en waarvan de diagnose klinisch soms moeilijk te stellen is.
- Het risico van Wernicke-encefalopathie bij patiënten met chronisch alcoholmisbruik is verhoogd tijdens de fase van alcoholontwenning, bij ondervoeding, bij alcohol-geïnduceerd leverlijden of tijdens hospitalisatie omwille van intercurrente ziekte. Zeker bij deze risicopatiënten is *preventieve* parenterale toediening van thiamine aangewezen. Bij elk vermoeden van Wernicke-encefalopathie dient een *curatieve* parenterale behandeling gestart te worden [*zie Folia maart 2016*].
- Ter preventie van refeedingsyndroom bij ondervoede patiënten (klinische complicaties die gepaard gaan met het heropstarten van voeding) moet thiamine worden gegeven vóór introductie van enterale of parenterale voeding, zeker wanneer glucose wordt gegeven.
- Er is geen bewijs van een gunstig effect van thiamine bij neuropathische pijn.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van thiaminetekort.

#### Ongewenste effecten

- Zelden: anafylactische reacties bij parenterale toediening.





## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij personen met risico van thiaminedeficiëntie wordt in principe geen glucose-infuus gegeven zonder toediening van thiamine, gezien het risico van uitlokken of verergeren van Wernicke-encefalopathie. In geval van verminderd bewustzijn door hypoglykemie met noodzaak voor hypertoon glucose zal evenwel niet gewacht worden met de glucosetoediening wanneer geen thiamine voorhanden is; thiaminetoediening wordt zo snel mogelijk nadien gestart.

## Toediening en posologie

- Volgende doses worden voorgesteld in het kader van Wernicke-encefalopathie (thiamine wordt vaak samen met andere vitamines van de B-groep toegediend) [zie *Folia maart 2016*].
  - Preventief bij alcoholontwenning bij hoogrisicopatiënten (bv. in aanwezigheid van malnutritie): 250 mg parenteraal (i.m. of i.v.), 1 x p.d. ged. 3 tot 5 dagen.
  - Bij delirium tremens: 500 mg i.v. 1 à 2 x p.d.
  - Bij vermoeden van encefalopathie van Wernicke, of curatief: 500 (eventueel tot 750) mg i.v., 3 x p.d. gedurende minstens 2 tot 3 dagen; bij gunstig resultaat nadien 250 mg parenteraal (i.m. of i.v.), gedurende 3 tot 5 dagen of tot geen verdere respons.
- Sommige bronnen raden bij elke patiënt met chronisch alcoholmisbruik preventief continu thiamine aan in een dosis van 50 mg oraal 2 x p.d. (eventueel magistraal).

### 14.2.2.2. Riboflavine (vitamine B)

Riboflavine is enkel nog beschikbaar in associatie met andere vitaminen (zie 14.2.2.8.).

## Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Tekort aan vitamine B is zeldzaam en maakt meestal deel uit van een multipele deficiëntie; toediening van een vitamine B-complex is in dat geval aangewezen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

### 14.2.2.3. Nicotinamide (vitamine B of PP)

## Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Zie 14.2.3.
- Een tekort aan nicotinamide kan leiden tot de ontwikkeling van het zogenaamde pellagra-syndroom. Bij pellagra bestaat meestal een multipele deficiëntie (bv. alcoholisme) waarbij toediening van een vitamine B-complex aangewezen is.

### 14.2.2.4. Pyridoxine (vitamine B)

Pyridoxine als oraal monopreparaat is niet meer beschikbaar sinds november 2023.



## Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Pyridoxinetekort kan optreden o.a. bij zuigelingen (ten gevolge van bepaalde metabole aandoeningen), bij alcoholici en bij chronische behandeling met isoniazide.
- Pyridoxine (in combinatie met doxylamine) is een onderbouwde optie voor de behandeling van nausea en braken tijdens de zwangerschap bij onvoldoende effect van niet-medicamenteuze maatregelen (*zie 12.4.1.3.*) [*zie Folia maart 2020*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van bewezen vitamine B6-tekort als gevolg van ondervoeding, een specifieke pathologische toestand of een medicamenteuze behandeling.
- Pyridoxine-afhankelijke syndromen.

## Ongewenste effecten

- Sensorische neuritis bij gebruik gedurende meerdere maanden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Gebruik maximaal 25 mg pyridoxine (vitamine B6) per dag bij langdurig gebruik (in verband met het mogelijk ontstaan van neuropathie bij de moeder).

### 14.2.2.5. Vitamine B

Onder die naam worden een aantal natuurlijke en semisynthetische cobalamines zoals hydroxocobalamine en cyanocobalamine gerangschikt. In het organisme zelf komt vitamine B voor als cobalamide.

## Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Een tekort aan vitamine B wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.
- Tekort aan vitamine B kan optreden door stoornissen in de resorptie, vooral bij ouderen, na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen, na totale gastrectomie en bij *short bowel* syndroom na resectie van het ileum.
- Langdurige behandeling met metformine of protonpompinhibitoren kan aanleiding geven tot vitamine B-deficiëntie.
- Bij een evenwichtig vegetarisch dieet ziet men zeer zelden een tekort aan vitamine B.
- Personen die een veganistisch dieet volgen (geen enkel voedingsmiddel van dierlijke oorsprong, dus ook geen zuivelproducten of eieren), hebben nood aan een vitamine B-supplement. Ook kinderen van veganistische moeders lopen een risico van vitamine B-tekort als ze uitsluitend borstvoeding krijgen.
- Vitamine B-deficiëntie kan leiden tot macrocytaire anemie en neurologische verschijnselen (pernicieuze anemie). Dit ziektebeeld kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat (*zie 14.2.2.6.*).
- Hydroxocobalamine wordt gebruikt bij cyanide-intoxicatie (*zie 20.1.2.1.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Secundaire neuropathie.
- Pernicieuze anemie.
- Vitamine B12-tekort.



## Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties bij parenterale toediening.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Toediening en posologie

- Het klassieke behandelingschema langs intramusculaire weg bij pernicieuze anemie is initieel 1 mg hydroxocobalamine of cyanocobalamine i.m. om de 2 à 3 dagen tot een totaal van 6 mg, en nadien, als onderhoudsdosis, 1 mg i.m. om de 2 maanden (cyanocobalamine) of om de 3 maanden (hydroxocobalamine).
- Orale toediening van hoge doses cyanocobalamine (1 à 2 mg p.d., in België enkel beschikbaar als voedingssupplement) zou even doeltreffend zijn als intramusculaire toediening [zie *Folia februari 2008*].

### 14.2.2.6. Foliumzuur

Foliumzuur in associatie met ijzer is uit de markt genomen in augustus 2020.

## Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Er is goede evidentie dat toedienen van foliumzuur pre- en periconceptioneel (dus ook voorafgaand aan de zwangerschap) de incidentie van neuraalbuisdefecten verlaagt (zie rubriek "Dosering") [zie *Folia augustus 2019*] [zie richtlijn Zwangerschapsbegeleiding van Domus Medica].
- Tekort aan foliumzuur (bij resorptiestoornissen en gedurende het 2 en 3 zwangerschapstrimester) kan aanleiding geven tot macrocytaire anemie.
- Toediening van foliumzuur tijdens behandeling met methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, bij ziekte van Crohn en bij ernstige psoriasis, verlaagt het risico van bepaalde ongewenste effecten van methotrexaat [zie *Folia oktober 2021*]. Bij hoge doses methotrexaat wordt folinezuur of levofolinezuur (zie 14.2.2.7) gebruikt.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van neuraalbuisdefecten (pre- en periconceptioneel).
- Bij hemolytische anemie om het toegenomen verbruik van foliumzuur te compenseren.
- Bij patiënten op methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, bij ziekte van Crohn en bij ernstige psoriasis.

## Contra-indicaties

- Vitamine B-tekort: behandeling met hoge doses foliumzuur kan een tekort aan vitamine B maskeren. Bij pernicieuze anemie wordt bij monotherapie met foliumzuur enkel de anemie gecorrigeerd, maar niet de neurologische verschijnselen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt aanbevolen om foliumzuur pre- en periconceptioneel toe te dienen (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.



## Interacties

- Verhoogd effect en bijgevolg verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur) door foliumzuur.
- Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon, mogelijk ook carbamazepine) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag).

## Posologie

- Behandeling van foliumzuurdeficiëntie: 0,5 tot 1 mg per dag tot hemoglobine gehalte genormaliseerd; onderhoudsdosering 0,25 - 0,5 mg per dag. De maximale onderhoudsdosering is 1 mg per dag, verdeeld over 2 giften.
- Behandeling van megaloblastaire anemie of door medicatie veroorzaakte anemie: 5 mg per dag gedurende 4 maanden.
- Beperking van de toxiciteit van methotrexaat: 5 à 10 mg éénmaal per week (de dag na de methotrexaatinnamen) of 1 mg per dag (behalve op de dag van de methotrexaatinnamen) [zie *Folia oktober 2021*].
- Preventie van neuraalbuisdefecten vanaf zwangerschapswens tot op het einde van het eerste trimester.
  - Voor primaire preventie moeten alle vrouwen hun foliumzuurinnamen met 0,4-0,5 mg per dag verhogen vanaf zwangerschapswens tot op het einde van het eerste trimester; een evenwichtige voeding volstaat niet om deze hoeveelheid foliumzuur te bereiken.
  - Foliumzuur 0,4 mg is niet beschikbaar als specialiteit; het is wel beschikbaar als voedingssupplement en kan ook magistraal worden voorgeschreven.
  - Voor secundaire preventie, d.w.z. bij vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden, alsook bij vrouwen met bewezen foliumzuurtekort en bij paren waarvan één van de ouders zelf een neuraalbuisdefect heeft, wordt periconceptioneel veiligheidshalve een hogere dosis (4 mg daags) gegeven.
  - Ook bij vrouwen met diabetes en bij vrouwen met sikkelcelanemie kan periconceptioneel de hoge dosis (4 mg) gebruikt worden.
  - Bij andere vrouwen met een hoog risico op neurale buisdefecten (zoals vrouwen die anti-epileptica gebruiken), evenals vrouwen die sulfasalazine gebruiken (zie 3.7.2.), wordt het gebruik van hogere doses foliumzuur (4 mg) niet langer aanbevolen volgens onze standaardbronnen.

### 14.2.2.7. Folinezuur

#### Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Folinezuur en zijn actieve isomeer levofolinezuur worden gebruikt om de toxische effecten van hooggedoseerd methotrexaat tegen te gaan (*rescue*): ze worden pas enkele uren na methotrexaat toegediend, dit om de antitumorale effecten van dit laatste niet tegen te gaan.
- Bij gebruik van methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis wordt in plaats van folinezuur, foliumzuur voorgesteld omwille van diens lagere kostprijs (zie 14.2.2.6).
- Folinezuur wordt ook gebruikt als adjuverende behandeling bij sommige oncologische behandelingen, bij intoxicaties en ook tijdens behandeling met pyrimethamine (zie 11.3.5).
- Eén mg levofolinezuur komt overeen met 2 mg folinezuur.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



## Interacties

- Verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur).

### 14.2.2.8. Combinatiepreparaten met vitamine B

#### Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Vitamine B (thiamine) wordt dikwijls geassocieerd aan vitamine B (pyridoxine) en vitamine B (cyanocobalamine). Deze combinaties zijn de enige beschikbare geneesmiddelen met hoge doses vitamine B.
- Er is geen bewijs van gunstig effect van deze combinatie bij chronische pijnen of neuritis.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

#### Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties bij parenterale toediening.

### 14.2.2.9. Ascorbinezuur (vitamine C)

#### Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Deficiëntie aan ascorbinezuur met scheurbuik is in onze streken uitzonderlijk.
- Er is geen wetenschappelijk bewijs voor een gunstig effect van vitamine C bij verkoudheden en andere aandoeningen.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van vitamine C-tekort.

#### Ongewenste effecten

- Diarree bij inname van hoge doses.
- Vorming van oxalaatnierenstenen bij inname van hoge doses bij voorbeschikte personen.
- Bij patiënten met hereditaire of secundaire hemochromatose, polycythemie en leukemie: ijzer *overload*, met tachycardie, shock, metabole acidose, coma, hartstilstand, ten gevolge van de mobilisatie van het opgestapeld ijzer door ascorbinezuur.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

#### Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Risico van hemolyse bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie.



### 14.2.3. Combinatiepreparaten van vitaminen

#### Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Het gebruik van de orale multivitaminenpreparaten is in onze streken niet zinvol, behalve bij patiënten met malabsorptie.
- Pellagra: nicotinamide is in België enkel beschikbaar in een combinatiepreparaat. Bij pellagra bestaat meestal een multipale deficiëntie (bv. alcoholisme) waarbij toediening van een vitamine B-complex aangewezen is.
- Systematische toediening van deze combinatiepreparaten tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden.
- De intraveneuze combinatiepreparaten zijn een noodzakelijke toevoeging bij totale parenterale voeding.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap (voor preparaten die meer dan 10.000 IE vitamine A bevatten).**
- Voor sommige specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP vermeld.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Wegens het risico van teratogeniteit is inname van hoge doses vitamine A (totale daginname van meer dan 10.000 IE in de voeding en als supplement) tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.**

#### Bijzondere voorzorgen

- Met preparaten die vitamine B of foliumzuur bevatten, bestaat het gevaar voor maskeren van pernicieuze anemie.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 14.2.4. Tonica

#### Plaatsbepaling

- Onder deze hoofding worden een aantal specialiteiten vermeld die onder andere vitaminen bevatten en waarvan de doeltreffendheid niet bewezen is. Men dient zich steeds af te vragen of het beoogde psychologisch effect de kostprijs en de mogelijke ongewenste effecten waard is.

#### Contra-indicaties

- Revitalose C 1000® mag niet gebruikt worden bij fenylketonurie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



## 15. Dermatologie

- 15.1. Anti-infectieuze middelen
- 15.2. Corticosteroiden
- 15.3. Middelen tegen jeuk
- 15.4. Middelen bij traumata en veneuze aandoeningen
- 15.5. Acne
- 15.6. Rosacea
- 15.7. Psoriasis
- 15.8. Keratolytica
- 15.9. Enzymen
- 15.10. Beschermende middelen
- 15.11. Immunomodulatoren
- 15.12. Diverse middelen in de dermatologie
- 15.13. Actieve verbandmiddelen

De antibacteriële middelen (zie 11.1.), de antimycotica (zie 11.2.), de corticosteroiden (zie 5.4.), de H-antihistaminica (zie 12.4.1.) en de vitaminen (zie 14.2.) die bij sommige huidaandoeningen langs algemene weg worden toegediend, worden in de desbetreffende hoofdstukken besproken. Bepaalde systemische middelen gebruikt bij ernstige acne (zie 15.6.) en psoriasis (zie 15.8.) worden wel in dit hoofdstuk besproken.

Het "Therapeutisch Magistraal Formularium", uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), beschrijft o.a. een aantal gevalideerde magistrale bereidingen in verband met de dermatologie ([www.tmf-ftm.be](http://www.tmf-ftm.be)).

### 15.1. Anti-infectieuze middelen

#### 15.1.1. Antiseptica - desinfectantia

##### Plaatsbepaling

- Een *antisepticum* gaat de vermenigvuldiging van kiemen op de huid en de mucosa tegen. De term *desinfectans* wordt voorbehouden voor een antimicrobiële stof die gebruikt wordt op inert materiaal zoals heelkundige instrumenten. Sommige stoffen worden als antisepticum én als desinfectans gebruikt.
- De meeste antiseptica beïnvloeden enkel de oppervlakkige flora (de transitoire flora) en hebben weinig effect op de commensale flora gelokaliseerd in de diepte van de huid.
- Het gebruik van antiseptica bv. in de wondzorg is niet steeds nodig: louter reinigen met een fysiologische oplossing (NaCl 0,9%) of drinkbaar leidingwater is vaak voldoende.
- Antiseptica kunnen worden gebruikt in geval van geïnfecteerde verwondingen en zijn te verkiezen boven lokaal aangewende antibiotica omdat met antibiotica veel vaker resistentie kan optreden, zeker bij langdurig gebruik.
- Veel oudere antiseptica, waaronder waterstofperoxide, natriumhypochloriet en chloorhexidine, worden niet langer aanbevolen voor gebruik bij open wonden vanwege het risico van weefselbeschadiging.
- Toepassing van waterstofperoxide moet beperkt worden tot het reinigen van acute vuile (straat)wonden met moeilijk te verwijderen vuil.
- Eosine heeft geen plaats in de wondverzorging, want het heeft geen aangetoonde antiseptische eigenschappen. Bovendien geeft eosine een rode huidverkleuring die een ontsteking kan maskeren. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van eosine, maar het is wel nog beschikbaar als medisch hulpmiddel.
- Antiseptica worden veelvuldig in het kader van profylaxe gebruikt vóór een ingreep op een intacte huid.



- Verschillende antiseptica zijn niet vergund als geneesmiddel maar wel als medisch hulpmiddel (en worden niet vermeld in dit Repertorium).

### **Contra-indicaties**

- Chloorhexidine: niet gebruiken in afgesloten lichaamsholtes (fistels, abscessen).
- Natriumhypochloriet: niet gebruiken bij brandwonden.
- Povidon-jood: regelmatig gebruik of gebruik op grote oppervlakten is af te raden:
  - in het tweede en derde trimester van de zwangerschap;
  - bij vrouwen die borstvoeding geven;
  - bij pasgeborenen;
  - bij patiënten met schildklierstoornissen of bij lithiumtherapie.
- Waterstofperoxide: niet gebruiken in afgesloten lichaamsholtes (fistels, abscessen).

### **Ongewenste effecten**

- Irritatie van huid en mucosae.
- Allergische reacties (bv. allergische contactdermatitis) voor heel wat antiseptica, vooral nitrofuril en minder vaak chloorhexidine, hexamidine en povidon-jood. Chloorhexidine kan tevens systemische allergische reacties veroorzaken tot zelfs anafylaxie [zie *Folia juni 2017*].
- Povidon-jood kan irritatiereacties veroorzaken op onvoldoende gedroogde oppervlakten (bv. tijdens chirurgische ingrepen).
- Vertraging van de wondgenezing (behalve voor povidon-jood).
- Povidon-jood: een invloed op de schildklier is niet uit te sluiten bij gebruik op grote oppervlakten of bij jonge kinderen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Povidon-jood: bij regelmatig gebruik of gebruik op grote oppervlakten is systemische opname mogelijk, wat problemen kan geven in het tweede en derde trimester van de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding.
- Benzalkoniumchloride, cetrimide, chloorhexidine, hexamidine (enkel SKP), natriumhypochloriet, tosylchloramide (enkel SKP) en waterstofperoxide (enkel SKP): de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Chloorxylenol, clorofeen en nitrofuril: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### **Bijzondere voorzorgen**

- De aanwezigheid van organisch materiaal zoals bloed, etter of weefselresten vermindert de werking van sommige preparaten. De wonde moet steeds goed gereinigd worden vooraleer een antisepticum wordt aangebracht.
- Sommige preparaten moeten vóór gebruik worden verdund. Om irritatie en eventueel brandwonden te vermijden, moet men de richtlijnen van de SKP en de bijsluiter volgen.
- Contact met de ogen moet worden vermeden (tenzij toepassing in de ogen uitdrukkelijk in de SKP wordt vermeld).
- Accidentele ingestie of inhalatie van sommige antiseptica en desinfectantia kan leiden tot ernstige, soms dodelijke complicaties: zie 7.1..
- Gebruik van verschillende antiseptica op dezelfde plaats is af te raden, gezien het risico van een toxisch effect (bv. natriumhypochloriet en chloorhexidine in de tandheelkunde) of verlies van doeltreffendheid





(bv. povidon-jood en waterstofperoxide).

### 15.1.2. Antibiotica en sulfamiden

Clindamycine en erythromycine voor lokaal gebruik worden vermeld bij de preparaten tegen acne (zie 15.6).

De antibacteriële middelen voor systemisch gebruik bij bepaalde huidaandoeningen, worden besproken in het hoofdstuk Infecties (zie 11.1).

#### Plaatsbepaling

- Antiseptica volstaan meestal indien wondontsmetting nodig is. Lokale toepassing van antibiotica kan immers leiden tot resistentieontwikkeling en vertraagde wondheling. Voor profylactisch gebruik van huidmiddelen met antibiotica of sulfamiden is er geen onderbouwing.
- Bij de behandeling van brandwonden met zilversulfadiazine (alleen of gecombineerd) ter preventie van infecties zijn er aanwijzingen van vertraagde wondheling bij langdurig gebruik. Een meerwaarde van deze producten bij brandwonden is niet bewezen.
- Antibiotica die ook systemisch kunnen worden gebruikt, worden best niet lokaal aangewend, wegens het risico op resistentieontwikkeling.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
  - Decontaminatie van MRSA-dragers in gezondheidsinstellingen: mupirocine 2%, nasaal.
  - Impetigo met beperkte letsels [zie ook *Folia november 2018*]:
    - Eerste keuze: fusidinezuur 2%.
    - Bij een gekende MRSA-drager: mupirocine 2%, op het letsel.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van geïnfecteerde dermatosen.
- Mupirocine: eradicatie bij dragers van *Staphylococcus aureus*, in het bijzonder de meticilline-resistente stammen (MRSA), in ziekenhuizen en andere verzorgingsinstellingen.
- Zilversulfadiazine: preventie en behandeling van infecties bij brandwonden (zie opmerking in de rubriek “Plaatsbepaling”).

#### Contra-indicaties

- Voor een aantal specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP vermeld.
- Zilversulfadiazine: G6PD-deficiëntie.

#### Ongewenste effecten

- Zelden: allergische contactdermatitis, meer frequent met bacitracine dan met de andere lokale antibiotica.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, brandwonden en ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.
- Fusidinezuur: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Mupirocine, combinatiepreparaat van bacitracine met polymyxine B, zilversulfadiazine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



- De tetracyclines (oxytetracycline en tetracycline) kunnen in het eerste trimester veilig op de huid worden toegepast. Vanaf de 16de week is het gebruik van grote hoeveelheden op aangetaste huid te vermijden omdat er te weinig gegevens zijn over de veiligheid. In theorie kunnen deze geneesmiddelen een effect hebben op de tand- en botontwikkeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Kruisovergevoeligheid kan problemen stellen voor systemisch gebruikte antibiotica met verwante chemische structuur.

### 15.1.2.1. Antibiotica

### 15.1.2.2. Sulfamiden

### 15.1.3. Antimycotica

## Plaatsbepaling

- Een behandeling wordt gestart wanneer de lokale hygiënische en uitdrogende maatregelen niet volstaan.
- Bij oppervlakkige mycosen geeft een lokale behandeling meestal voldoende resultaat. Een orale behandeling is niet meer werkzaam, maar geeft wel aanleiding tot meer ongewenste effecten. Voor de behandeling van tinea pedis, corporis en cruris (dermatophytosis) zijn azoolderivaten en allylamines (terbinafine) onderzocht en hun doeltreffendheid is vergelijkbaar.
- Voor candida-infecties (intertrigo, tinea manuum) is behandeling met azoolderivaten het best onderbouwd.
- Voor erythrasma, veroorzaakt door *Corynebacterium*, bestaan er positieve studies over de lokale behandeling met een azoolderivaat, fusidinezuur of erythromycine. Is een orale behandeling noodzakelijk, dan is een behandeling met clarithromycine het best onderbouwd.
- Bij *pityriasis versicolor* en als adjuvans bij de behandeling van seborroe van de behaarde hoofdhuid met aanwezigheid van de gist *pityrosporum* (syn. *malassezia*), worden seleniumsulfide (niet meer beschikbaar sinds januari 2023) terbinafine en ketoconazol als behandeling het best onderbouwd.
- Bij mycosen van de nagels is meestal een antimycoticum langs algemene weg nodig (zie 11.2). Bij onychomycosen van het distale deel van de nagel of bij contra-indicatie voor systemische middelen, kan nagellak op basis van ciclopirox [zie *Folia januari 2019*] of (minder onderbouwd) amorolfine gebruikt worden; regelmatig vijlen van de nagel is noodzakelijk. De werkzaamheid van een lokale behandeling is beperkter dan die van een orale behandeling, maar er zijn minder ongewenste effecten en minder contra-indicaties dan bij een orale behandeling.
- Bij luierdermatitis wordt traditioneel en in eerste instantie een beschermende huidcrème toegepast zoals zinkoxide. In geval van een bijbesmetting door candida albicans wordt een azoolderivaat toegevoegd.
- Bij uitgebreide huidmycosen wordt aan de lokale behandeling vaak een antimycoticum langs algemene weg geassocieerd. Tinea capitis wordt systemisch behandeld (zie 11.2).
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
  - Indien lokale hygiënische en uitdrogende maatregelen niet volstaan bij:
    - candida-infecties (luierdermatitis, intertrigo): isoconazol 1%;
    - schimmelinfecties (tinea pedis, corporis, cruris): terbinafine 1% of isoconazol 1%.
  - Onychomycosen (zie 11.2.3): BAPCOC opteert als eerste keuze voor een systemische behandeling, en als alternatief (maar minder werkzaam) voor lokale behandeling met ciclopirox.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Amorolfine, ciclopirox: onychomycosen.
- Azoolderivaten: candida-infecties, dermatofytosen (tinea pedis, cruris, corporis).



- Terbinafine: tinea (pedis, corporis, cruris), pityriasis versicolor.

## Ongewenste effecten

- Allergische contactdermatitis, zelden huidirritatie.
- Seleniumsulfide: huidirritatie, conjunctivitis en mogelijk keratitis bij contact met de ogen, reversibele haaruitval, vettig worden van haren en behaarde hoofdhuid.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.
- Amorolfine, clotrimazol, isoconazol, miconazol, seleniumsulfide (enkel SKP) en terbinafine: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Bifonazol, ciclopirox, ketoconazol en sulconazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Miconazol: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten, zelden bij lokale toepassing.

## Bijzondere voorzorgen

- Seleniumsulfide: langdurig contact met de huid kan aanleiding geven tot verbranding. Goed spoelen na inwerking wordt aangeraden. Accidentele orale inname kan aanleiding geven tot ernstige intoxicatie met leveraantasting, letsels van de niertubuli en anemie.

## 15.1.4. Antivirale middelen

### Plaatsbepaling

- *Zie Folia september 2008.*
- De werkzaamheid van topische antivirale middelen is niet goed onderbouwd.
- De antivirale middelen worden lokaal gebruikt, o.a. bij herpes simplex-aandoeningen van huid of lippen. Een behandeling op het ogenblik van een opstoot van labiale herpes, zelfs wanneer gestart in een vroeg stadium, heeft slechts een beperkt voordeel, en beïnvloedt de incidentie van latere recidieven niet.
- Bij genitale herpes wordt enkel een orale behandeling aangeraden. In verband met systemische antivirale behandeling bij herpes simplex-infecties, *zie 11.4.1.*
- De associatie van aciclovir en hydrocortison wordt afgeraden: de toevoeging van een corticosteroïd houdt een risico in van verslechtering van de infectie of superinfecties.
- De associatie van heparine en zink wordt, zonder bewijs van doeltreffendheid, gebruikt voor de vroegtijdige behandeling van infecties met *Herpes simplex.*
- **Indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
  - Herpes labialis: de plaats is zeer beperkt. Keuze: aciclovir 5%.
  - Herpes genitalis: keuze: enkel oraal valaciclovir of aciclovir.

## Ongewenste effecten

- Allergische reacties, vaak ten gevolge van de hulpstoffen (zeldzaam).



## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.
- Aciclovir en penciclovir: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Gebruik van aciclovir heeft de voorkeur omwille van meer evidentie vanuit studies en praktijkervaring.
- Docosanol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### 15.1.5. Middelen tegen hoofdluizen

#### Plaatsbepaling

- *Zie Folia februari 2011.*
- Sinds november 2018 zijn er geen geneesmiddelen meer beschikbaar voor de behandeling van hoofdluizen. De beschikbare therapeutische opties zijn de “nat-kam methode” en dimeticon.
- Systematisch nat kammen met luizenkam, gebruikmakend van haarbalsem (“conditioner”) in twee sessies per week gedurende twee weken (*de “nat-kam methode”*), is een effectief alternatief voor gebruik van luizendodende producten (pediculiciden); de “nat-kam methode” kan ook aangewend worden wanneer resistentie tegen pediculiciden wordt vermoed.
- Dimeticon (medisch hulpmiddel) zou een verstikkende film rond de luizen leggen bij lokale toepassing; in België is het niet als geneesmiddel vergund. De werkzaamheid is onderbouwd met enkele gecontroleerde studies. Het product is niet toxisch en kan geen resistentie veroorzaken.
- Permethrine 1% lotion en malathion 0,5% lotion zijn doeltreffende medicamenteuze behandelingen, maar zijn van de markt gehaald wegens risico van lokale en systemische allergische reacties en van induceren van resistentie. Ze kunnen nog magistraal voorgeschreven worden, maar het risico-batenprofiel is onduidelijk. De risico's bij correct en sporadisch gebruik zijn eerder beperkt. Deze producten kunnen leiden tot ernstige vergiftiging bij inslikking. De doeltreffendheid (baten) van de behandeling is minder makkelijk te bepalen, onder andere vanwege onduidelijkheid rond de lokale resistentiepatronen.
- Preventief gebruik van middelen tegen luizen heeft geen zin, want er werd geen enkel effect aangetoond.

### 15.1.6. Middelen tegen schurft

We bespreken hier enkel de medicamenteuze behandeling. Voor andere maatregelen (kledij, linnengoed,...), zie *website Agentschap Zorg & Gezondheid*.

#### Plaatsbepaling

- *Zie Folia april 2015.*
- Permethrine crème aan 5% heeft de best gedocumenteerde risico-batenverhouding.
- Ook benzylnitrofenol aan 25% (magistrale bereiding) kan worden gebruikt, maar is minder doeltreffend en meer irriterend.
- Ivermectine lokaal heeft scabies niet als indicatie in de SKP. Het is tevens een zeer duur alternatief.
- Correcte toepassing van de lokale behandeling en decontaminatie van de omgeving zijn zeer belangrijk voor het slagen van de behandeling, *zie website Agentschap Zorg & Gezondheid*.
- Sommige richtlijnen raden aan om ook seksuele partners, huisgenoten en personen die onder hetzelfde dak wonen, te behandelen (al dan niet asymptomatisch, die langer dan 15 minuten huidcontact hebben



gehad met de besmette persoon).

- Ivermectine langs orale weg en in 1 % crème heeft een bewezen activiteit en is waarschijnlijk even doeltreffend als permethrine crème. Beide toedieningswegen worden aanbevolen door BAPCOC (zie 11.5.3.8.) en EBM-bronnen.
- **Lokale behandeling (BAPCOC 2022)**
  - Een behandeling is steeds aangewezen en lokale behandeling geniet de voorkeur.
  - Eerste keuze: permethrine 5% crème (specialiteit of magistraal "hydrofiele crème met permethrine 5% TMF").
  - Alternatieven: ivermectine 1% lokaal (off-label); ivermectine oraal; benzylbenzooat 25% emulsie (magistraal).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van schurft.

## Ongewenste effecten

- Huidirritatie, vooral met benzylbenzooat.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.
- Benzylbenzooat en permethrine: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Ivermectine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen moet vermeden worden.
- Ondanks een doeltreffende behandeling kan de jeuk nog 3 tot 4 weken aanhouden en ook de letsels verdwijnen slechts langzaam. De patiënt moet daarvan verwittigd worden om nutteloos hergebruik van de medicatie te vermijden. De jeuk kan behandeld worden met een hydraterende crème, mentholpreparaten of antihistaminica per os. Lokale corticosteroiden mogen enkel gebruikt worden als er geen actieve scabiës meer is.

## Toediening en posologie

- Het hele lichaam (van de kaakrand tot en met de voeten) met de crème insmeren en na 8 à 12 uur wassen. Bij jonge kinderen en bejaarden moeten ook het gelaat, de hoofdhuid en de nek ingesmeerd worden.
- Een eenmalige behandeling met permethrine 5% crème (specialiteit of magistraal "Hydrofiele crème met 5% permethrine TMF") is in het algemeen voldoende. Toch wordt een tweede behandeling, 1 week later, meer en meer aangeraden door klinische experts (zonder dat daarover gecontroleerde studies zijn), zeker bij persisterende infectie of bij twijfel over juiste applicatie.
- Benzylbenzooat (magistraal "Emulsie met 25% benzylbenzooat TMF") moet 2 opeenvolgende dagen aangebracht worden en de behandeling moet na 7-10 dagen herhaald worden.
- Na elke lokale behandeling moeten kleren en lakens gewassen worden, zie *website Agentschap Zorg & Gezondheid*.



## 15.2. Corticosteroiden

### Nota

De beschikbare preparaten worden hier geklasseerd in vier categorieën in functie van hun werkzaamheid, die afhangt van de aard van de molecule, de concentratie aan actief bestanddeel en het gebruikte vehiculum. Binnen elke categorie dient men rekening te houden met het feit dat zalven in het algemeen sterker werkzaam zijn dan crèmes of lotions. De aflijning tussen de verschillende klassen blijft moeilijk, vooral wat betreft betamethasondipropionaat (sterk tot zeer sterk werkzaam preparaat) en hydrocortisonbutyraat (matig tot sterk werkzaam preparaat).

### Plaatsbepaling

- Lokale toepassing van corticosteroiden heeft een plaats bij de behandeling van inflammatoire huidaandoeningen zoals eczeem (*zie Folia januari 2023*) of lichen planus, en bij de behandeling van proliferatieve aandoeningen zoals psoriasis, van auto-immune aandoeningen zoals systemische *lupus erythematosus* en van vroege stadia van maligniteiten zoals *mycosis fungoides*.
- Bij uitgebreide psoriasis kunnen lokale corticosteroiden tijdelijk gebruikt worden, maar andere (systemische) behandelingen zijn vaak te verkiezen.
- De indicatiestelling voor lokale corticosteroidtherapie dient zorgvuldig te gebeuren. De sterkte van het corticosteroidpreparaat moet aangepast worden aan de ernst en de lokalisatie van de aandoening. De behandelingsduur wordt best zo kort mogelijk gehouden. Dit is des te belangrijker bij gebruik van (zeer) sterk werkzame preparaten. Het aanbrengen van sterke corticosteroidpreparaten ter hoogte van het aangezicht en bij jonge kinderen moet vermeden worden.
- Bij de eerste behandeling kiest men voor het minst sterk werkzame corticosteroid dat geacht wordt de klachten te kunnen onderdrukken. Bij onvoldoende controle van de aandoening of snel recidief moet dan op een sterker werkzaam preparaat overgeschakeld worden. Bij ernstige of persisterende klachten kan het aangewezen zijn om enkele dagen met een (zeer) sterk werkzaam preparaat te behandelen en daarna af te bouwen naar een minder sterk werkzaam preparaat.
- Meestal volstaat één applicatie per dag.

### Contra-indicaties

- Niet-behandelde bacteriële, virale of mycotische huidinfecties.
- Rosacea en periorale dermatitis.

### Ongewenste effecten

- De lokale en systemische (*zie 5.4.*) ongewenste effecten hangen af van de concentratie en de werkzaamheid van het corticosteroid, van het vehiculum (een zalf is meestal sterker werkzaam dan een crème of een lotion), van de behandelingsduur en van de toestand van de huid, maar ook van de aard van de aandoening die men behandelt, van de lokalisatie en de uitgebreidheid van de aandoening en van de leeftijd van de patiënt.
- Huidatrofie, striemen, telangiëctasieën, infecties, vertraagde wondheling, hypertrichose, periorale dermatitis, papulopustuleuze rosacea, verandering van pigmentatie: vooral na langdurige toepassing.
- Allergische reacties met mogelijk kruisallergie, frequenter met esters van hydrocortison en van methylprednisolon. Bij onvoldoende antwoord moet men altijd de mogelijkheid van allergische contactdermatitis door het corticosteroid of een excipiëns overwegen (naast slechte therapietrouw, bv. door corticofobie).
- Inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, vooral bij de zuigeling of bij zeer lang en zeer uitgebreid gebruik.
- Iatrogen syndroom van Cushing (zelden).
- Na plotseling stoppen van een langdurige behandeling en zeker bij gebruik van (zeer) sterk werkzame preparaten, kunnen zich lokale reboundverschijnselen voordoen. Dit kan leiden tot



corticosteroïdafhankelijkheid. Afbouwen door middel van verminderen van de applicatiefrequentie of eventueel overschakelen op een minder sterk werkzaam preparaat kan in dat geval aangewezen zijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.4.*
- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik, gebruik van grote hoeveelheden, op grote huidoppervlakken of op beschadigde huid, neemt de hoeveelheid opgenomen geneesmiddel toe.
- Zwak tot matig werkzame cortisone preparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- **Laag geboortegewicht en bijnierschorsinsufficiëntie bij de foetus en de pasgeborene, vooral bij gebruik door de moeder van hoge doses of van sterk werkzame of zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband, en bij langdurig en uitgebreid gebruik.** Indien het nodig is om een sterk werkzaam preparaat voor langdurig en uitgebreid gebruik toe te passen, is het aangeraden om tijdens de zwangerschap de groei van het ongeboren kind te controleren. Na de geboorte wordt aangeraden om te controleren op bijnierschorsinsufficiëntie bij de pasgeborene.

## Bijzondere voorzorgen

- Resorptie van corticosteroïden is vooral belangrijk ter hoogte van het aangezicht en de huidplooiën, bij beschadigde huid en onder occlusief verband. Om de systemische ongewenste effecten te beperken, moet men rekening houden met deze factoren, en ook met de leeftijd van de patiënt; zo is er bijvoorbeeld een hogere resorptie bij kinderen en ouderen.
- Na toepassing de handen wassen om onbedoeld contact met het aangezicht te vermijden (risico van periorale dermatitis).
- Corticosteroïden kunnen het uitzicht van huidaandoeningen wijzigen en daardoor de diagnose bemoeilijken.
- Het is best om een uur tijd te laten tussen het gebruik van een corticosteroïde en dat van een ander emolliens of corticosteroïde (geen gecontroleerde studie).

### 15.2.1. Zeer sterk werkzame preparaten

### 15.2.2. Sterk werkzame preparaten

Methylprednisolon crème is niet meer beschikbaar sinds januari 2024.

### 15.2.3. Matig werkzame preparaten

### 15.2.4. Zwak werkzame preparaten

### 15.2.5. Combinatiepreparaten met corticosteroïden

## Plaatsbepaling

- In vele preparaten zijn corticosteroïden geassocieerd aan stoffen zoals antiseptica, antibiotica, antimycotica. Er is geen onderbouwing voor het gebruik van deze associaties: ze hebben geen groter effect, bemoeilijken de diagnose en kunnen verantwoordelijk zijn voor allergische reacties.
- Associaties van corticosteroïden en antimycotica kunnen eventueel gebruikt worden wanneer er bij schimmelinfecties een duidelijke ontstekingsreactie aanwezig is. Anderzijds kunnen door het anti-





inflammatoire effect van het corticosteroïd de letsels genezen lijken zonder dat de mycotische infectie verdwenen is.

- Corticosteroïden, antibiotica en antimycotica afzonderlijk gebruiken in plaats van in een vaste associatie geeft meer mogelijkheid tot flexibiliteit in de behandeling.
- De associaties van corticosteroïden met salicylzuur of met calcipotriol worden gebruikt voor de behandeling van psoriasis (*zie 15.8*).

### **Contra-indicaties**

- *Zie 15.2.*

### **Ongewenste effecten**

- Deze van de afzonderlijke bestanddelen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 15.2.*

## **15.3. Middelen tegen jeuk**

### **Plaatsbepaling**

- De doeltreffendheid van de lokale preparaten die een H-antihistaminicum bevatten, is vaak twijfelachtig, en er is een belangrijk risico van allergische reacties. Er is geen onderbouwing voor het gebruik van deze producten. Een aantal antihistaminica voor lokaal gebruik (bv. dimetindeen) zijn niet als geneesmiddel vergund, en worden daarom hier niet vermeld.
- Lokale corticosteroïden (*zie 15.2*) worden toegepast voor de behandeling van jeuk ten gevolge van inflammatoire huidaandoeningen. Bij jeuk door een andere oorzaak of zonder duidelijke oorzaak hebben zij geen plaats.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Symptomatische behandeling van lokale jeukende huidaandoeningen.

### **Ongewenste effecten**

- Allergische reacties.
- Fototoxische reacties (zelden).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.
- Difenhydramine (enkel SKP): de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## **15.4. Eczeem**

### **Plaatsbepaling**

- Bij atopisch eczeem zal men in de eerste plaats trachten de allergenen en de verergerende factoren





(bijvoorbeeld zweten, een warme of koude omgeving, textiel (ruwe vezels zoals wol), ziekte, stress, schoonmaakmiddelen, zeep en shampoo) zoveel mogelijk te vermijden [zie *Folia januari 2023*].

- Het eczeem wordt in de eerste plaats lokaal behandeld met een combinatie van emollientia en corticosteroiden (zie 15.2).
- Voor de behandeling van matig tot ernstig eczeem zijn matig tot sterk werkzame corticosteroidpreparaten meer doeltreffend dan zwak werkzame preparaten. Tussen sterk werkzame preparaten en zeer sterk werkzame preparaten werd geen verschil vastgesteld, en tussen matig en sterk werkzame preparaten evenmin (zie 15.2.) [zie *Folia januari 2023*].
- Bij de eerste behandeling kiest men klassiek voor het minst sterk werkzame corticosteroid dat geacht wordt de klachten te kunnen onderdrukken. Is de aandoening onvoldoende onder controle of is er sprake van snelle recidieve, dan wordt overgestapt op een sterker preparaat (*step-upbenadering*). Bij ernstige of hardnekkige klachten is een andere mogelijkheid om gedurende enkele dagen te behandelen met een (zeer) krachtig preparaat en dat dan geleidelijk aan af te bouwen naar een minder sterk preparaat (*step-downbenadering*). Beide benaderingen werden niet vergeleken in klinische studies.
- Bij ernstige vormen van atopisch eczeem wordt soms een lokale behandeling overwogen met immunomodulatoren (tacrolimus et pimecrolimus), vooral ter hoogte van de gevoelige zones (bv. rond de ogen, in de huidplooiën). Topische immunomodulatoren kunnen ook een plaats hebben in geval van intolerantie of contra-indicatie voor topische corticosteroiden. Immunomodulatoren hebben geen bewezen superioriteit tegenover corticosteroiden bij de behandeling van eczeem. Ze gaan gepaard met een verhoogd risico op milde lokale ongewenste effecten (zoals een branderig gevoel en jeuk) en hebben een hogere kostprijs (zie 15.12.) [zie *Folia januari 2023*].
- Voor de preventie van recidieven is vooral een aanhoudend gebruik van emollientia belangrijk. Ook proactieve therapie met topische corticosteroiden (“weekendtherapie”) is goed onderbouwd bij patiënten met frequente recidieven [zie *Folia januari 2023*].
- De behandeling van de andere vormen van dermatitis is minder goed onderbouwd dan de behandeling van atopische dermatitis, maar berust op dezelfde principes en producten.
- Voor ernstige en/of resistente vormen dienen systemische behandelingen te worden overwogen. Het betreft dupilumab (zie 12.3.2.2.2.), tralokinumab (zie 12.3.2.2.6.), abrocitinib, baricitinib en upadacitinib (zie 12.3.2.5.).

## 15.5. Middelen bij traumata en veneuze aandoeningen

### Plaatsbepaling

- Deze preparaten worden voorgesteld voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis, bij contusies, bij distorsies en bij bloedingstoringen. Hun doeltreffendheid is niet bewezen.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Oppervlakkige tromboflebitis.
- Contusies.
- Distorsies.
- Bloedingstoringen.

### Ongewenste effecten

- Allergische reacties: o.a. op terpentijn en op plantenextracten zoals van arnica, echinacea, calendula en kamille.
- Kamfer kan bij accidentele orale inname (kinderen) aanleiding geven tot ernstige en zelfs fatale intoxicaties.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## 15.6. Acne

### Plaatsbepaling

- Lokaal
  - Lokaal niet antibiotisch
    - Niet-antibiotische middelen zijn de basisbehandeling voor elke vorm van acne. Comedonen acne wordt enkel met niet-antibiotische topische middelen behandeld (BAPCOC 2022).
    - Benzoylperoxide, 1 tot 2 maal per dag lokaal aangebracht. Het zou geen bacteriële resistentie veroorzaken. De 5%-concentratie is even doeltreffend en veroorzaakt minder irritatie dan de 10 % concentratie.
    - De vitamine A-derivaten adapaleen, tretinoïne en trifaroteen vormen een alternatief voor benzoylperoxide, maar veroorzaken meer ongewenste effecten.
    - Azelaïnezuur heeft naast een comedolytisch effect, ook een effect tegen *Propionibacterium acnes*. Het is minder doeltreffend en werkt trager (4 weken) dan de vitamine A-derivaten, maar veroorzaakt minder huidirritatie.
  - Lokaal antibiotisch
    - Bij milde tot matige papulopustuleuze acne kunnen lokale antibiotica worden toegevoegd aan een lokale niet-antibiotische behandeling.(BAPCOC 2022).
    - Niet-antibiotische middelen worden in geval van het opstarten van een antibiotische behandeling geassocieerd om resistentievorming te vermijden en het behandelingseffect te verhogen.
  - **Lokale antimicrobiële behandeling (BAPCOC 2022):**
    - Eerste keuze: clindamycine 1% (dosering: 1 applicatie per dag, minimum 6 weken tot maximum 4 maanden).
    - Alternatief (maar minder effectief wegens resistentievorming): erythromycine 2% (magistraal; dosering: 1 applicatie per dag, minimum 6 weken tot maximum 4 maanden).
  - Combinatiepreparaten van lokale middelen tegen acne
    - De meerwaarde van lokale combinatiepreparaten moet afgewogen worden tegen de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing en het risico van ongewenste effecten.
- Systemische
  - Systemisch antibiotica
    - Systemische antibiotica moeten worden gecombineerd met lokale niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2022 en EBM-bronnen).
    - Bij ernstige papulopustuleuze acne kan direct gestart worden met orale antibiotica.
    - **Systemische antimicrobiële behandeling (BAPCOC 2022):** bij ernstige papulopustuleuze acne (steeds gecombineerd met lokale niet-antibiotische behandeling). Eerste keuze: azithromycine (zie 11.1.2.2.) of doxycycline (zie 11.1.3.).
    - De risico-batenverhouding van minocycline is minder gunstig dan van de andere antibiotica wegens risico van hepatotoxiciteit, fototoxische reacties en risico van auto-immunreacties (bv. lupusachtige reacties).
  - Isotretinoïne
    - Ernstige en weerstandige vormen van nodulocystische acne en andere vormen van acne die niet reageren op de klassieke behandelingen; hierbij geen associatie met lokale behandeling. Het



wordt ook gebruikt bij een aantal zeldzame genetisch bepaalde dermatosen.

- Orale anticonceptie
  - Alle anticonceptieve oestroprogestagene associaties hebben een gunstig effect op milde tot matige acne. De vaste associatie van cyproteron en ethinylestradiol wordt voorgesteld bij therapieresistente androgene acne; er is echter weinig evidentie dat deze associatie bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva, en er is meer risico op veneuze thromboembolie en andere ongewenste effecten (zie 5.3.5).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Doxycycline en de andere tetracyclines (zie 11.1.3.) zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
- Isotretinoïne (zie 15.6.4.) is sterk gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

### 15.6.1. Benzoylperoxide

#### Plaatsbepaling

- Zie 15.6.

#### Ongewenste effecten

- Huidirritatie (frequent) en allergische contactdermatitis (zeldzaam), ontkleuring van textiel.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Benzoylperoxide: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. (Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.)

### 15.6.2. Lokale antibiotica

#### Plaatsbepaling

- Zie 15.6.

#### Ongewenste effecten

- Allergische reacties (zeldzaam, maar het risico neemt toe bij associatie met adapaleen).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Clindamycine en erythromycine: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

### 15.6.3. Azelaïnezuur

#### Plaatsbepaling

- Zie 15.6.
- Azelaïnezuur wordt, naast zijn toepassing in de behandeling van acne, ook soms gebruikt bij melasma,



waar het de hyperpigmentatie tegengaat, en bij rosacea, waar het de roodheid en de inflammatoire component zou verminderen (deze indicaties worden niet vermeld in de SKP).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acne vulgaris.

### Ongewenste effecten

- Lokale reacties zoals erytheem, schilfering, jeuk en brandend gevoel, vooral de eerste weken.
- Allergische reacties (zelden).
- Fotosensibilisatie en hypopigmentatie (zelden).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Azeleïnezuur: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

### 15.6.4. Lokale retinoïden

Adapaleen en trifaroteen zijn, zoals tretinoïne, retinoïd-achtige verbindingen. Tretinoïne is als specialiteit enkel beschikbaar in associatie met clindamycine (zie 15.6.5.); het kan ook magistraal worden voorgeschreven, bijvoorbeeld in de vorm van “Hydrofiële crème met 0,05% tretinoïne TMF”.

### Plaatsbepaling

- Zie 15.6.

### Contra-indicaties

- Ernstige, uitgebreide acne.
- Tretinoïne: ook persoonlijke of familiale antecedenten van huidkanker; rosacea; periorale dermatitis.

### Ongewenste effecten

- Irritatie en droge huid, dermatitis. De crèmes zijn minder irriterend dan de alcoholische oplossingen of gels.
- Tretinoïne en trifaroteen: ook fotosensibilisatie en zelden pigmentverandering van de huid.

### Zwangerschap en borstvoeding

- De risico's van lokaal toegepaste retinoïden (adapaleen, tretinoïne, trifaroteen) zijn waarschijnlijk gering gezien hun zeer beperkte resorptie. Naar analogie met de systemische retinoïden worden deze retinoïden in de SKP's eveneens **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap. Voor lokaal toegepaste retinoïden bestaat er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP) (zie *Folia juni 2022*).

### Bijzondere voorzorgen

- Bij behandeling met adapaleen, tretinoïne of trifaroteen treedt verbetering pas op na twee of meer maanden; in het begin van de behandeling kunnen de acneletsels zelfs verslechteren.
- Bij blootstelling aan de zon tijdens een behandeling met adapaleen, tretinoïne of trifaroteen wordt zonbescherming aangeraden. Het gebruik van een hydraterende crème wordt bij het begin van een behandeling met trifaroteen aanbevolen.



### 15.6.5. Combinatiepreparaten van lokale middelen tegen acne

#### Plaatsbepaling, contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Deze van de afzonderlijke bestanddelen: 15.6., 15.6.1., 15.6.2., en 15.6.4.

### 15.6.6. Isotretinoïne

#### Plaatsbepaling

- Zie 15.6.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Hypervitaminose A; ernstige hyperlipidemie.
- Gelijktijdig gebruik van tetracyclines (risico op intracranieële hypertensie).
- Soja- of pinda-allergie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheilitis, fototoxiciteit.
- Droge huid, jeuk en broze huid.
- Verhoging van de transaminasen, leverafwijkingen, acute pancreatitis.
- Hypertriglyceridemie.
- Diffuse musculoskeletale pijn, hyperostose (zeldzaam).
- Psychiatrische verschijnselen (o.a. depressie en zelden zelfmoordneigingen, zonder bewijs van causaliteit) [zie Folia maart 2024, Folia juni 2022 en Folia februari 2019].
- Conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie (frequent); visusklachten (zeldzaam).
- Benigne intracranieële hypertensie.
- Bronchospasme.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Isotretinoïne is sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen t.h.v. het centrale zenuwstelsel). Isotretinoïne mag niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma, met o.a. vereisten inzake zwangerschapstests en inzake anticonceptie (doeltreffende anticonceptie tenminste één maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende één maand na stoppen) [zie Folia februari 2019]. Isotretinoïne mag niet gemanipuleerd worden, bv. in het kader van de bereiding van een magistraal preparaat, door zwangere vrouwen of vrouwen die plannen zwanger te worden.**
- **Isotretinoïne is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.**

#### Interacties

- Minder betrouwbaar worden van het anticonceptieve effect van de progestageen-minipil is gesuggereerd bij gebruik van isotretinoïne.
- Verhoogd risico op benigne intracranieële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van tetracyclines.
- Verhoogd risico op hypervitaminose A bij gelijktijdig gebruik van vitamine A-supplementen.

#### Bijzondere voorzorgen

- Serumlipiden en leverenzymen worden aanbevolen voor de behandeling, 1 maand na aanvang van de



behandeling en nadien om de 3 maanden gecontroleerd worden (SKP).

- Personen die isotretinoïne nemen, mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen van de behandeling.

## 15.7. Rosacea

### Plaatsbepaling

- Lokale behandeling met metronidazol, azelaïnezuur (indicatie niet vermeld in de SKP, zie 15.6.3.) of ivermectine is de best onderbouwde optie bij papulopustuleuze rosacea. De verschillen tussen deze producten wat betreft werkzaamheid en veiligheid zijn onduidelijk.
- Brimonidine, een  $\alpha$ -sympathicomimeticum, heeft als indicatie (SKP) de lokale behandeling van erytheem ten gevolge van rosacea (erythematotelangiectatic rosacea), op basis van verschillende gecontroleerde studies. De risico-batenverhouding van brimonidine is niet gunstiger dan die van de andere voorgestelde behandelingen bij deze indicatie. Ongewenste effecten komen vaak voor en de kostprijs is hoog.
- Ook azelaïnezuur zou een effect hebben op erytheem ten gevolge van rosacea.
- In geval van matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea wordt doxycycline gebruikt om de symptomen die niet reageren op een lokale behandeling, onder controle te brengen (zie 11.1.3.). Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP, maar is gebaseerd op verschillende studies.
- Wanneer het nemen van doxycycline of andere tetracyclines niet mogelijk is, worden op basis van beperkte gegevens soms andere antibiotica gebruikt: metronidazol (zie 11.3.3.), azithromycine, clarithromycine, erythromycine.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Metronidazol, ivermectine: papulopustuleuze rosacea.
- Brimonidine: erytheem ten gevolge van rosacea.

### Ongewenste effecten

- Allergische reacties en huidirritatie.
- Brimonidine: exacerbaties van rosacea (zeer vaak), verbleking van de huid (vaak), warmte-opwellingen, zelden allergie en angio-oedeem en systemische cardiovasculaire effecten (hypotensie, bradycardie, duizeligheid).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie of dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Metronidazol: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. (Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
- Brimonidine en ivermectine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Tetracyclines zijn contra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie 11.1.3.).

### Bijzondere voorzorgen

- Brimonidine: door de doses geleidelijk te verhogen, kan een verergering van de rosacea worden beperkt.

## 15.8. Psoriasis

### Plaatsbepaling

- Zie Folia maart 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019).



- Lokale behandeling
  - Bij milde tot matige vormen van *psoriasis vulgaris* (plaque psoriasis) volstaat meestal lokale behandeling: corticosteroiden, al dan niet geassocieerd aan een vitamine D-analoog. Corticosteroiden voor lokaal gebruik bij psoriasis worden vermeld in 15.2.
  - Associaties van corticosteroiden en salicylzuur worden gebruikt bij psoriasis met sterke hyperkeratose.
  - De vitamine-D analogen (calcipotriol en tacalcitol) worden gebruikt ter behandeling van lichte tot matige *psoriasis vulgaris*. Gezien de trage aanvang van hun werking, worden ze vaak gestart in combinatie met een corticosteroid. Er is nog onvoldoende ervaring met het gebruik bij kinderen.
  - Dithranol: wegens de ongewenste effecten (o.a. huidirritatie) en de instabiliteit van de magistrale bereiding, lijkt de risico-batenverhouding negatief.
  - De preparaten op basis van teer hebben slechts een zeer beperkte plaats bij de behandeling van hyperkeratose van de hoofdhuid.
- Systemische behandeling
  - PUVA-therapie met inname van psoralenen, en in toenemende mate UVB-therapie, worden toegepast bij psoriasis. Methoxsaleen werd in september 2018 uit de markt genomen en er bestaat geen specialiteit meer op basis van psoralenen in België, maar het kan uit het buitenland worden ingevoerd (zie *Inl.2.2.15.*).
  - Systemische behandeling met immunosuppressiva kan nodig zijn bij ernstige vormen. Klassieke immunosuppressiva zoals methotrexaat (zie 9.2.1.) worden gebruikt, met ciclosporine (zie 12.3.1.4.) als alternatief. Bij onvoldoende effect of intolerantie hiervoor worden TNF-remmers (zie 12.3.2.1.), interleukine-inhibitoren (zie 12.3.2.2.) of JAK-inhibitoren (zie 12.3.2.5.1.) gebruikt. De beschikbare gegevens laten niet toe om onder de biologische middelen een bepaalde molecule als eerste keuze aan te duiden. Dimethylfumaraat (zie 12.3.2.4.4.1.) en apremilast (zie 12.3.2.7.3.) kunnen ook gebruikt worden, maar hun plaats is onduidelijk gezien de nog beperkte ervaring en het gebrek aan vergelijkende gegevens over hun werkzaamheid.
  - Acitretine, een vitamine A-derivaat, wordt meestal voorbehouden voor sommige ernstige vormen, in het bijzonder palmoplantaire psoriasis en pustuleuze psoriasis.
  - Psoriatische artritis wordt behandeld zoals chronische artritis (zie 9.2.).
  - Systemische toediening van corticosteroiden heeft geen plaats in de behandeling van psoriasis.

### 15.8.1. Vitamine D-analogen

#### Plaatsbepaling

- Zie 15.8.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van lichte tot matige vormen van psoriasis vulgaris (plaque psoriasis).

#### Contra-indicaties

- Hypercalciëmie en andere stoornissen van het calciummetabolisme.
- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Huidirritatie, zelden contactallergie.
- Hypercalciëmie bij hoge doses.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Vitamine D-analogen: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens



de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### 15.8.2. Corticosteroiden + salicylzuur

#### Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronische, erythematosquameuze of hyperkeratotische psoriasis en andere erythematosquameuze dermatosen (eczeem, lichenificatie,...).

#### Contra-indicaties

- *Zie 15.2.*

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.4.*
- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwak tot matig werkzame cortisone preparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- **Laag geboortegewicht en bijnierschorsinsufficiëntie bij de foetus en de pasgeborene, vooral bij gebruik door de moeder van hoge doses of van sterk werkzame of zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband, en bij langdurig en uitgebreid gebruik.** Indien het nodig is om een sterk werkzaam preparaat voor langdurig en uitgebreid gebruik toe te passen, is het aangeraden om tijdens de zwangerschap de groei van het ongeboren kind te controleren. Na de geboorte wordt aangeraden om te controleren op bijnierschorsinsufficiëntie bij de baby.
- Salicylzuur: de gegevens over gebruik op kleine oppervlakken en voor korte duur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen eenduidige aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van studies of praktijkervaring).

### 15.8.3. Corticosteroiden + vitamine D-analoog

#### Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van de lichte tot matige vormen van psoriasis vulgaris (plaque psoriasis).

#### Contra-indicaties

- *Zie 15.2. en 15.8.1.*

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.4.*
- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwak tot matig werkzame cortisone preparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van studies of praktijkervaring).





effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

- **Laag geboortegewicht en bijnierschorsinsufficiëntie bij de foetus en de pasgeborene, vooral bij gebruik door de moeder van hoge doses of van sterk werkzame of zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband, en bij langdurig en uitgebreid gebruik.** Indien het nodig is om een sterk werkzaam preparaat voor langdurig en uitgebreid gebruik toe te passen, is het aangeraden om tijdens de zwangerschap de groei van het ongeboren kind te controleren. Na de geboorte wordt aangeraden om te controleren op bijnierschorsinsufficiëntie bij de baby.
- Vitamine D-analogen: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

#### 15.8.4. Acitretine

Acitretine is een synthetisch derivaat van vitamine A dat langs orale weg wordt toegediend.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige dermatosen met hyper- of dyskeratose zoals psoriasis pustulosa, palmoplantaire psoriasis, sommige vormen van ichthyosis en ziekte van Darier, die niet reageren op de topische behandeling (al dan niet in combinatie met PUVA-therapie).

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Hypervitaminose A, ernstige hyperlipidemie.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheilitis, ingegroeide nagel, pyogene granulomen, fototoxiciteit, conjunctivitis en droge ogen (met intolerantie voor contactlenzen).
- Leveraantasting.
- Hypertriglyceridemie.
- Benigne intracranieële hypertensie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Acitretine is sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen t.h.v. het centrale zenuwstelsel). Acitretine mag niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma, met o.a. vereisten inzake zwangerschapstests en inzake anticonceptie (doeltreffende anticonceptie tenminste één maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende drie jaar na stoppen) [zie *Folia februari 2019*]. Acitretine mag niet gemanipuleerd worden, bv. in het kader van de bereiding van een magistraal preparaat, door zwangere vrouwen of vrouwen die plannen zwanger te worden.**
- **Acitretine is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.**

#### Interacties

- Minder betrouwbaar worden van het anticonceptieve effect van de progestageen-minipil is gesuggereerd.
- Verhoogd risico op benigne intracranieële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van tetracyclines.
- Verhoogd risico op hypervitaminose A bij gelijktijdig gebruik van vitamine A-supplementen.



## Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van levertesten en lipiden, vooral bij gebruik van hoge doses.
- Personen die acitretine nemen, mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende drie jaar na stoppen van de behandeling.

### 15.8.5. Psoralenen

De specialiteit op basis van methoxsaleen (Mopsoralen®) is in België uit de markt genomen. Methoxsaleen kan ingevoerd worden uit Frankrijk of Duitsland [zie *Folia december 2018*].

#### Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*
- Deze preparaten zijn bestemd voor PUVA-therapie (**P**soraleeninname + **U**ltraViolet **A**-bestraling).
- Toepassen van deze producten om te bruinen is niet verantwoord.

#### Contra-indicaties

- **Borstvoeding.**
- Kinderen jonger dan 16 jaar.
- Fotosensitieve huidziekten (bv. *lupus erythematoses disseminatus*).
- Melanoom, basocellulair of spinocellulair carcinoom, of antecedenten ervan.
- Aandoeningen van de voorste oogkamer (bv. cataract, glaucoom, afakie).

#### Ongewenste effecten

- Pruritus, verbranding, hyperpigmentatie en acute of chronische fototoxiciteit.
- Hematologische afwijkingen, immunologische problemen, pemphigus en *lupus erythematoses disseminatus*: zeldzaam.
- Cataract.
- Verhoogd risico van maligne melanoom en andere huidkankers bij langdurige PUVA-therapie is gesuggereerd op basis van observationele studies.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Uit voorzorg wordt het gebruik van PUVA en psoralenen tijdens de zwangerschap afgeraden.
- **Borstvoeding is gecontra-indiceerd (fototoxiciteit bij het kind).**

#### Bijzondere voorzorgen

- In de eerste uren na inname van psoralenen is aanbrengen van zonnecrème op de aan de zon blootgestelde huidzones noodzakelijk en tot minstens 8 uur na inname van psoralenen dient blootstelling aan zonlicht (ook achter glas of bij bewolkt weer) vermeden te worden.
- De ogen moeten tijdens de behandeling afgeschermd worden; gedurende 24 uren na inname van psoralenen een zonnebril dragen.

#### Toediening en posologie

- Voor PUVA-behandeling van psoriasis wordt methoxsaleen ingenomen 2 uur vóór blootstellen aan UVA-licht.

## 15.9. Keratolytica

#### Plaatsbepaling

- De hieronder vermelde specialiteiten worden gebruikt bij wratten. Soms worden hoger gedoseerde magistrale bereidingen gebruikt ("Salicylzuur hydrofobe zalf TMF").



- Salicylzuur wordt in magistrale bereiding ook gebruikt, zonder klinische studies, bij hyperkeratotische letsels en bij psoriasis als "Salicylzuur hydrofobe zalf TMF", "Salicylzuur watervrije emulgerende zalf TMF" of "Salicylzuur viskeuze oplossing TMF".

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling van wratten.

### **Ongewenste effecten**

- Salicylzuur: irritatie bij langdurige toepassing. De omliggende huid beschermen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Salicylzuur wordt voor 9-25 % via de huid geresorbeerd. Toepassing op kleine gebieden is waarschijnlijk veilig.
- Salicylzuur: De gegevens over gebruik op kleine oppervlakken en voor korte duur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen eenduidige aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van studies of praktijkervaring).

## **15.10. Enzymen**

### **Plaatsbepaling**

- De doeltreffendheid van collagenases bij de behandeling van resorptie van oedeem en hematomen is niet bewezen.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Collagenase: verwijderen van fibrineus beslag op wonden, ulcera, enz.
- Proteolytische enzymen (bromelaïne): verwijderen van dood weefsel bij ernstige brandwonden.

### **Ongewenste effecten**

- Allergische reacties.
- Lokale irritatie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze producten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### **Interacties**

- Niet gelijktijdig gebruiken met antiseptica, detergenten of zepen, aangezien deze de activiteit van de enzymen kunnen verminderen.

### **Bijzondere voorzorgen**

- De zalf of gel mag niet in contact komen met de intacte huid. Bescherm indien nodig de wondranden met een filmverband, hydrocolloïd of een beschermende zalf (vaseline, zinkoxide).
- Enzympreparaten zijn gevoelig voor warmte.



## 15.11. Beschermende middelen

### Plaatsbepaling

- Deze preparaten worden gebruikt om de huid te beschermen tegen irritatie.
- Een snellere genezing van wonden is niet bewezen.

### Ongewenste effecten

- Allergische contactdermatitis.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, brandwonden en ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## 15.12. Immunomodulatoren

- Imiquimod stimuleert de vorming van  $\alpha$ -interferon en andere cytokines.
- Tacrolimus (dat ook langs algemene weg gebruikt wordt, *zie 12.3.1.4.2.*) en pimecrolimus hebben anti-inflammatoire eigenschappen en inhiberen de vrijstelling van mediators zoals calcineurine.
- De interleukine-inhibitor dupilumab heeft als indicatie (SKP) atopische dermatitis en prurigo nodularis. Dupilumab wordt besproken bij *12.3.2.2.*
- De interleukine-inhibitor tralokinumab heeft als indicatie (SKP) atopische dermatitis. Tralokinumab wordt besproken in *12.3.2.2.6.*
- De Janus kinase (JAK) proteïne-kinase-inhibitoren abrocitinib, baricitinib en upadacitinib hebben als indicatie (SKP) atopische dermatitis. Ze worden besproken in *12.3.2.5.*
- Omalizumab heeft als indicatie bepaalde vormen van urticaria. Omalizumab wordt besproken in *12.4.3.*

### Plaatsbepaling

- Imiquimod wordt gebruikt bij condylomata accuminata als alternatief voor of aanvulling op cryotherapie. Het wordt ook soms gebruikt als bij actinische keratose (als alternatief voor fluorouracil of cryotherapie) en oppervlakkig basaalcelcarcinoom (wanneer de patiënt geen heelkunde wenst of heelkunde onmogelijk is).
- Pimecrolimus en tacrolimus zijn mogelijke alternatieven voor de corticosteroïden bij de onderhoudsbehandeling van atopische dermatitis, vooral ter hoogte van gevoelige zones (bv. rond de ogen, in de huidplooiën), of bij intolerantie of contra-indicatie voor of onvoldoende werkzaamheid van lokale corticosteroïden. Tacrolimus (aan 0,03% en 0,1%) is niet werkzaam dan sterk werkzame corticosteroïden, en pimecrolimus is niet werkzaam dan zwak werkzame corticosteroïden in de onderhoudsbehandeling van atopische dermatitis. Tacrolimus wordt soms gebruikt als intermitterende onderhoudsbehandeling (applicatie 2 à 3 keer per week) voor frequent opflakkerende zones van eczeem (*zie 15.5.*).
- Pimecrolimus en tacrolimus worden, op basis van gegevens die niet erg overtuigend zijn, ook gebruikt bij vitiligo en bij psoriasis in de huidplooiën (indicatie niet vermeld in SKP). Ze hebben niet de dermatologische ongewenste effecten van de lokale corticosteroïden zoals huidatrofie of periorale dermatitis, maar er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico van huidinfecties (o.a. herpes, impetigo, folliculitis), het mogelijke risico van huidkankers en lymfomen, en met hun kostprijs.



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Imiquimod: externe genitale en perianale wratten (*condylomata acuminata*), actinische keratosen en kleine oppervlakkige basaalcelcarcinomen bij de volwassene.
- Tacrolimus aan 0,03% en pimecrolimus: atopische dermatitis vanaf de leeftijd van 2 jaar.
- Tacrolimus aan 0,1%: atopische dermatitis vanaf de leeftijd van 16 jaar.

## Contra-indicaties

- Infectie ter hoogte van de applicatieplaats.
- Immuundeficiëntie en behandelingen die het immuunsysteem onderdrukken.

## Ongewenste effecten

- Huidirritatie, vooral bij de start van de behandeling (vaak tot zeer vaak); tintelingen direct na aanbrengen.
- Verhoogd risico op het ontwikkelen van huidinfecties (o.a. folliculitis, herpesinfecties).
- Imiquimod: ook systemische ongewenste effecten zoals vermoeidheid, koorts, myalgie.
- Tacrolimus en pimecrolimus:
  - Bij applicatie ter hoogte van het aangezicht: flushing en erytheem bij inname van alcohol (zeer zelden met pimecrolimus).
  - Risico van huidkanker en huidlymfomen (zelden).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Imiquimod, pimecrolimus en tacrolimus: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Tijdens de behandeling moet de huid beschermd worden tegen zon en UV-licht.

## 15.13. Diverse middelen in de dermatologie

### Plaatsbepaling

- Het droog extract van *Camellia sinensis* is geïndiceerd (SKP) bij de behandeling van *condylomata acuminata*. De werkzaamheid is bewezen in enkele gecontroleerde studies. Bij gebrek aan rechtstreekse vergelijking is het niet mogelijk om te bepalen of de risico-batenanalyse van het extract gunstiger is dan die van de andere behandelingen die bij deze indicatie worden gebruikt. De applicatie kan lokale reacties uitlokken. Het mag niet gebruikt worden bij leverfunctiestoornissen of bij onderdrukte immuniteit. Het product kan het rubber van condooms en pessaria aantasten.
- Capsaïcine in hoge concentraties wordt soms gebruikt bij neuropathische pijn van niet-diabetische oorsprong [zie *Transparantiefiche "Neuropathische pijn"*]. Ongewenste effecten zijn roodheid en brandende of stekende pijn ter hoogte van de applicatieplaats.
- Chloormethine is een bifunctioneel alkylenderend middel uit de groep van stikstofmosterdanalogen. Het heeft als indicatie de topische behandeling van cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides.
- Eflornithine wordt voorgesteld voor de behandeling van hirsutisme in het gelaat bij de vrouw. Huidreacties (vooral irritatie) zijn frequent.
- Fluorouracil wordt gebruikt voor behandeling van actinische keratosen, van de ziekte van Bowen en soms van *condylomata acuminata*. De applicatie veroorzaakt irritatie en huiderosie. Doorheen een geïrriteerde huid kan resorptie optreden. Allergische contactdermatitis is mogelijk.
- 5-aminolevulinederivaten worden gebruikt, in associatie met lichtbestraling, voor de behandeling van



bepaalde actinische keratosen en bepaalde basaalcelcarcinomen (fotodynamische therapie, PDT); lokale fototoxiciteit is frequent, en allergische contactdermatitis is mogelijk.

- Minoxidil voor lokale toepassing wordt voorgesteld voor de behandeling van *alopecia androgenetica*; allergische contactdermatitis is mogelijk. Systemische ongewenste effecten zoals hypotensie en tachycardie werden gerapporteerd. Magistrale bereidingen op basis van minoxidil blijven niet lang stabiel.
- Deoxycholzuur wordt via subcutane injectie gebruikt voor de behandeling van overtollig vet ter hoogte van de onderkin. De belangrijkste ongewenste effecten zijn lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats; zenuwletsels zijn gerapporteerd. De risico-batenverhouding van een dergelijke, louter esthetische behandeling is betwistbaar. Het is niet meer beschikbaar sinds januari 2023.
- Tirbanibuline wordt gebruikt voor de behandeling van actinische keratose in het gezicht of op de hoofdhuid. Voorbijaande lokale reacties komen vaak voor.

### Contra-indicaties

- Methylaminolevulinaat: bepaalde types basaalcelcarcinoom; overgevoeligheid voor pinda of soja.
- Minoxidil: feochromocytoom.
- **Fluorouracil: zwangerschap.**

### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- **Fluorouracil is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding omdat dit preparaat op grond van zijn werkingsmechanisme als teratogeen wordt beschouwd. De resorptie van dit middel op intacte huid is 10 %, maar verhoogt aanzienlijk bij toepassing op beschadigde huid.**
- *Camellia sinensis*, capsaïcine, chloormethine, deoxycholzuur, eflornithine, methylaminolevulinaat, minoxidil en tirbanibuline: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten van *Camellia sinensis*, capsaïcine, deoxycholzuur, eflornithine, methylaminovulinaat en minoxidil tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### Bijzondere voorzorgen

- Contact met ogen, mucosa, beschadigde huid en open wonden vermijden.

## 15.14. Actieve verbandmiddelen

Hier worden enkel de actieve verbandmiddelen vermeld waarvoor het RIZIV een tegemoetkoming voorziet voor patiënten met chronische wonden, d.w.z. wonden die na 6 weken behandeling onvoldoende geheeld zijn (zie <https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/Paginas/terugbetaling-actieve-verbandmiddelen-chronische-wonden.aspx>).

### Plaatsbepaling

- Het doel van de toepassing van actieve verbandmiddelen is het creëren van een optimaal wondmilieu voor een vluigere wondgenezing. Geen enkele van de bestaande verbandmiddelen combineert alle gewenste eigenschappen op een optimale manier, waardoor meestal verschillende verbandmiddelen aangewezen zijn in verschillende stadia van de wondheling.
- De plaats van deze actieve verbandmiddelen is dikwijls niet duidelijk: er is een tekort aan correct opgezette klinische studies ten opzichte van klassieke verbandmiddelen en vooral ten opzichte van elkaar.
- De meeste actieve verbandmiddelen zijn als medisch hulpmiddel geregistreerd, niet als geneesmiddel.
- De actieve verbandmiddelen worden hier onderverdeeld volgens hun algemene kenmerken en



bestanddelen.

- De actieve verbandmiddelen zijn duur maar bieden wel een aantal voordelen voor de patiënt (o.a. minder pijn bij aanbrengen en verwijderen, weinig allergie, verbandwissels eventueel door de patiënt zelf) en voor de zorgverstreker (o.a. minder verbandwissels, gebruiksgemak, verschillende afmetingen en vormen, betere beoordeling van het wondbed en de wondomgeving).
- Bij veneuze ulcera is voor de genezing correct toegepaste compressietherapie belangrijker dan het gebruikte type verband. Bij doorligwonden is voor de genezing een correcte drukontlasting belangrijker dan het gebruikte type verband.
- Het onder controle brengen van de infectie is meestal primordiaal t.o.v. de aanpak van de andere storende factoren. Systemische antibiotica kunnen nodig zijn.
- Naast de mogelijkheid van infecties is het belangrijk dat de zorgverlener ook aandacht besteedt aan de andere onderliggende factoren die de wondheling compromitteren zoals diabetes of doorbloedingsstoornissen.
- Bij sommige verbanden werd zilver toegevoegd omwille van zijn anti-infectieuze eigenschappen; er is echter geen evidentie dat de toevoeging van zilver de wondgenezing bevordert.
- Steriele klassieke en absorberende gaaskompressen, bepaalde types niet-adherente kompressen en windsels worden door het RIZIV terugbetaald als magistrale bereiding (zie [www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijst\\_magistrale\\_bereidingen\\_hoofdstukVI.pdf](http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijst_magistrale_bereidingen_hoofdstukVI.pdf)).
- De indeling van wonden op basis van de kleur (rood, geel, zwart) laat niet toe de ernst of diepte van de wonde noch de mate van exsudatie correct in te schatten, en is daarom verlaten.
- Voor de indicaties van de actieve verbandmiddelen wordt in de praktijk gebruik gemaakt van het wondobservatie-instrument TIME, dat op basis van 4 criteria de wonde beoordeelt en het wondbeleid helpt bepalen.
  - T: *Tissue viability*: is het wondbed rood granulerend of bevat het (geel of zwart) necrotisch weefsel?
  - I: *Infection/Inflammation*: zijn er tekenen van lokale of systemische infectie met de wonde als focus?
  - M: *Moisture imbalance*: produceert de wonde te weinig of juist overmatig exsudaat? De wonde wordt beschreven als droog (geen exsudaat), vochtig (weinig exsudaat) of nat (matig tot veel exsudaat).
  - E: *Edge of the wound*: zijn de wondranden teruggetrokken, ondermijnd, opstaand en/of verweekt en sluit de epidermis zich over het granulerende weefsel?
- Necrotische wonden moeten chirurgisch of enzymatisch (zie 15.10.) gedebrideerd worden; debrideren door verweking (autolyse) (bv hydrogels) of osmotische werking (bv honing) is ook mogelijk.

## Ongewenste effecten

- Allergische reacties (vooral voor de kleeflaag van sommige verbanden).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij niet-geïnfecteerde wonden volstaat het de wonde te reinigen met fysiologische oplossing (NaCl 0,9%) of drinkbaar leidingwater. Zuurstofwater en chloorderivaten zijn zeker te vermijden omwille van hun snelle inactivering en toxiciteit voor de gezonde huidcellen. Wanneer toch geopteerd wordt voor wondontsmetting wordt aanbevolen geen zilverhoudende verbandmiddelen te gebruiken (zeker niet in combinatie met povidon-jood).
- Het aanleggen van een secundair verband kan nodig blijven, aangezien niet alle actieve verbandmiddelen een kleefzijde of -boord hebben.
- Actieve verbandmiddelen met een kleefzijde of kleefboord zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met allergie voor kleefstoffen of bij wonden met een brede ontstoken rand (met uitzondering van de verbanden die kleven op basis van een siliconenlaag).
- De nood aan verbandwissel wordt, afhankelijk van het type verband, visueel aangegeven door een wijziging van de textuur of een verkleuring van het verbandmiddel.



### 15.14.1. Alginaatverbanden

#### Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Alginaatverbanden bevatten natrium- of calciumalginaten die in contact met natriumzouten uit het wondvocht, een gel vormen waarin exsudaat en mogelijk ook bacteriën worden gecapteerd. Ze hebben een licht hemostatisch vermogen, een groot absorptievermogen en zijn gas-doorlaatbaar. Het verband moet op maat van de wonde geknipt worden en mag de wondranden niet overlappen. Ze kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven. Bij belangrijke contaminatie of snelle verzadiging moeten ze echter dagelijks verwisseld worden. Een verzadigd alginaat breekt makkelijk en is hierdoor soms moeilijk te verwijderen bij reiniging. Men dient extra voorzichtig te zijn bij gebruik bij ondermijning en/of tunneling. In geval van snelle verzadiging of contaminatie is een alginaatverband bijgevolg niet de beste keuze. Ook de alginaatgel moet meestal dagelijks verversd worden. Er zijn beperkte gegevens dat honing wondgenezing kan bevorderen maar er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver of honing aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: natte wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze wondverbanden. Ze kunnen ook gebruikt worden bij ondermijning van de wondranden.

#### Contra-indicaties

- Droge wonde.
- Derdegraadsbrandwonden.

#### Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*

### 15.14.2. Hydrocolloïdverbanden

#### Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Hydrocolloïdverbanden zijn opgebouwd uit een hydrofoob polymeer waarin hydrofiële partikels (gelatine, pectine of carboxymethylcellulose) gedispergeerd zijn. In contact met wondvocht vormen deze partikels een gel waarin exsudaat en mogelijk ook bacteriën worden gecapteerd. Hydrocolloïdverbanden hebben een beperkt absorptievermogen en zijn aan de buitenzijde bedekt met een luchtdoorlaatbare, maar vocht- en kiemdichte polyurethaanlaag. Ze moeten meerdere dagen ter plaatse blijven om een optimaal effect te bekomen.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van dit wondverband.

#### Contra-indicaties

- Natte wonde.





- Verweekte wondranden.
- Geïnfecteerde wonden.

### **Ongewenste effecten**

- *Zie 15.14.*

### **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 15.14.*
- Sommige verbanden bevatten colofoniumderivaten met kans op allergische contactdermatitis.

## **15.14.3. Hydrovezelverbanden (Hydrofiber)**

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 15.14.*
- Hydrovezelverbanden vormen na contact met wondvocht een gel wat ervoor zorgt dat een optimaal vochtig wondmilieu wordt gecreëerd. Ze hebben een groot absorptievermogen, en kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven. Dit verband mag de wondranden overlappen. Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: vochtige tot natte wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze wondverbanden. Ze kunnen ook gebruikt worden bij ondermijning van de wondranden.

### **Contra-indicaties**

- Droge wonde.

### **Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen**

- *Zie 15.14.*

## **15.14.4. Hydrogels**

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 15.14.*
- Hydrogels bevatten hydrofiele polymeren die water vasthouden en vrijgeven. Hierdoor kunnen droge en fibrineuze wonden gehydrateerd worden en is debridement van necrotisch weefsel door verweking mogelijk. Hydrogels hebben een beperkt absorptievermogen en hun afkoelend effect werkt pijnstillend. Sommige plaatvormige hydrogels bevatten aan de buitenzijde een luchtdoorlaatbare maar vocht- en kiemdichte polyurethaanlaag. Hydrogels mogen meerdere dagen ter plaatse blijven, tenzij bij majeure contaminatie. Er zijn beperkte gegevens dat honing wondgenezing kan bevorderen maar er is geen evidentie dat de toevoeging van honing aan hydrogels de wondgenezing extra bevordert.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- T: uitgebreide of adherente necrose die men wenst te verweken of om een beschermende gellaag te creëren.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze verbandmiddelen.



## Contra-indicaties

- Natte wonde.
- Geïnfecteerde wonden.

## Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*
- Het kan nodig zijn om de (tere) wondranden te beschermen om verweking en irritatie door de hydrogel tegen te gaan. Dit kan met een beschermend kompres waarin een opening gesneden wordt, met een filmverband, hydrocolloïd of een beschermende zalf (vaseline, zinkoxide).

### 15.14.5. Schuimverbanden

#### Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Schuimverbanden zijn opgebouwd uit een opencellig schuimkussen (meestal polyurethaan) dat wondvocht, weefselresten, etter en necrotisch weefsel kan absorberen. Schuimverbanden zijn aan de buitenzijde bedekt met een luchtdoorlaatbare, maar vocht- en kiemdichte polyurethaanlaag. Deze verbanden kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven, in functie van de hoeveelheid exsudaat en de contaminatie van de wonde en haar omgeving. Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van dit wondverband. Ondernijning of tunneling van de wonde is niet aanwezig.

#### Contra-indicaties

- Sterk geïnfecteerde wonden.
- Te droge of te vochtige wonde.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 15.14.*

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*

### 15.14.6. Interface verbanden

#### Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Interface verbanden zijn verbanden bestaande uit een niet-adherente contactlaag die meerdere dagen ter plaatse kunnen blijven. Door de open, netvormige structuur zijn deze verbanden doorlaatbaar voor wondvocht. Meestal moet boven de interface ook een absorberend verband worden aangebracht dat bij verzadiging frequenter moet vervangen worden dan het interface verband.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Pijnlijke chronische wonden waarbij inkleving van het verband moet worden voorkomen.



- Na huidtransplantatie (op donor site en getransplanteerde zone).
- *Skin tears*, epidermolysis bullosa.

### **Contra-indicaties**

- Geïnfecteerde wonden.

### **Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen**

- *Zie 15.14.*

#### **15.14.7. Koolstofverbanden**

##### **Plaatsbepaling**

- *Zie 15.14.*
- Koolstofverbanden bevatten een laag geactiveerde kool die Gram-negatieve bacteriën bindt en de geuren elimineert. Deze verbanden bevatten ook een absorberende laag, en laten gasuitwisseling toe. Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.

##### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Alle soorten wonden met een onwelriekende geur (bv. oncologische ulcera).

#### **15.14.8. Honingverbanden**



## 16. Oftalmologie

- 16.1. Anti-infectieuze middelen
- 16.2. Antiallergische en anti-inflammatoire middelen
- 16.3. Decongestionerende middelen
- 16.4. Mydriatica-cycloplegica
- 16.5. Antiglaucoommiddelen
- 16.6. Lokale anesthetica
- 16.7. Kunsttranen
- 16.8. Diagnostica in de oftalmologie
- 16.9. Middelen bij oogchirurgie
- 16.10. Middelen bij netvliesandoeningen
- 16.11. Autologe corneale epitheelcellen

### 16.1. Anti-infectieuze middelen

Het gaat om antiseptica, antibiotica en antivirale middelen. Een aantal producten voorgesteld bij infecties in het oog zijn niet als geneesmiddel vergund, en worden hier dus niet vermeld.

Sommige preparaten die in dit hoofdstuk worden vermeld, worden ook gebruikt voor toediening in de neus of in het oor bij neus-keel-orenpathologie. Dit wordt gemeld in de doseringsrichtlijnen bij deze producten.

#### Plaatsbepaling

- De hier vermelde anti-infectieuze middelen zijn volgens de SKP slechts aangewezen voor bacteriële of virale infecties van de conjunctiva en van het voorste oogsegment.
- Bacteriële of virale conjunctivitis is dikwijls een zelflimiterende aandoening die bijgevolg geen anti-infectieuze behandeling vereist. Volgens BAPCOC is spoelen met water (met een washandje, wattenstaafje of wattenschijfje) is dan ook de eerste stap in de behandeling van conjunctivitis.
- Deze middelen zijn niet doeltreffend bij infecties door schimmels, of bij allergische aandoeningen.
- Contactlenzen moeten verwijderd worden zolang er klachten zijn. Na genezing moeten zachte contactlenzen vervangen worden.
- Antibiotica en antiseptica
  - **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
    - Acute conjunctivitis:
      - Antibiotica zijn bij een gezonde persoon in de regel niet geïndiceerd.
      - Antibiotica kunnen overwogen worden bij ernstige klachten, dragers van contactlenzen of als na 3 à 4 dagen spoelen met water geen verbetering optreedt.
      - Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij risicopatiënten (bv. immunogecompromitteerde patiënten of vooraf bestaande oogaandoeningen).
      - Fusidinezuur ooggel is het eerstekeuze-preparaat wanneer een antibioticum is aangewezen.
    - Associaties van antibacteriële middelen onderling of met corticosteroiden zijn in de eerste lijn bijna nooit geïndiceerd. Volgens de SKP kunnen ze worden gebruikt als postoperatieve infectie-profylaxe.
    - Chinolonen zijn werkzaam, maar er is een groot risico van resistentie-ontwikkeling. Ze hebben een plaats in de behandeling van ernstige geïnfecteerde cornea-ulcera.
    - Gentamicine wordt bij voorkeur gebruikt voor infecties door *Pseudomonas aeruginosa* of voor gevallen waar uit het antibiogram blijkt dat de vermoedelijke causale kiem slechts voor dit antibioticum gevoelig is.
    - Antiseptica: hun plaats is onduidelijk. Kwikzouten en zilvernitraat, aanwezig in een aantal vrij te verkrijgen producten, hebben geen plaats meer in de therapie, bij gebrek aan gegevens over hun



werkzaamheid.

- Lokaal gebruik van antibacteriële producten die ook systemisch worden gebruikt (bv. chinolonen), kan aanleiding geven tot overgevoelighedsreacties bij later systemisch gebruik, en tot de ontwikkeling van resistentie.
- Antivirale middelen
  - Aciclovir en ganciclovir hebben volgens de SKP als indicatie Herpes Simplex keratitis.
  - Lokale toediening volstaat niet bij *zona ophthalmica* (zie 11.4.1.). Door een gebrek aan studies is niet geweten of het toevoegen van lokale behandeling aan systemische antivirale behandeling zin heeft. Bij uveïtis of herpetische keratitis worden soms lokale corticosteroïden geassocieerd aan de antivirale behandeling.

### Contra-indicaties

- Bacitracine + neomycine: nierinsufficiëntie (SKP).
- Chlooramfenicol : zwangerschap en borstvoeding, hematopoëtische stoornissen, G6PD-deficiëntie.

### Ongewenste effecten

- *Zie 16. Oftalmologie*
- Allergie (vooral met neomycine en framycetine).
- Chlooramfenicol: na langdurig lokaal gebruik (> 1 maand): geïsoleerde gevallen van myelodysplasie, zeer zelden hematopoëtische hypoplasie of aplasie. Toename van het risico van cataract bij patiënten met G6PD-deficiëntie.
- Langdurig lokaal gebruik van antivirale middelen kan leiden tot oppervlakkige keratitis.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie.
- Chinolonen: **gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, gezien bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen werd gezien** (zie 11.1.5.).
- Tetracyclines: **systemisch gebruik is gecontra-indiceerd** (zie 11.1.3.).
- Aminoglycosiden: **systemisch gebruik wordt in verband gebracht met toxische effecten, zoals een risico op ototoxiciteit** (zie 11.1.9.).

### Interacties

- Vermijd de combinatie van langdurig gebruik van chlooramfenicol met andere producten die het beenmerg kunnen onderdrukken.

### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*
- Bij conjunctivitis worden beide ogen behandeld tot 48 uur na verdwijnen van de klachten.



### 16.1.1. Antiseptica

### 16.1.2. Antibiotica

### 16.1.3. Antivirale middelen

## 16.2. Antiallergische en anti-inflammatoire middelen

### Plaatsbepaling

- Lokale bestrijding van de inflammatie is vaak slechts een onderdeel van de behandeling, gezien inflammatie ter hoogte van het oog verschillende oorzaken kan hebben (infectieus, allergisch, traumatisch, auto-immuun, oogheelkunde ...).
- Allergische rino-conjunctivitis:
  - *Zie 12.4.1.*
  - Bij allergische conjunctivitis is het vermijden van het verantwoordelijk allergeen de eerste stap.
  - Fysiologische zoutoplossing (druppels, spray) of kompressen met koud water kunnen de klachten tijdelijk verlichten.
  - Corticosteroiden in neusspray (*zie 17.3.2.3.*) hebben een gunstig effect op de oogsymptomen bij hooikoorts.
  - Systemische H-antihistaminica (*zie 12.4.1.*) hebben een gunstig effect op de oogsymptomen maar minder dan nasale corticosteroiden volgens sommige studies.
  - Oculaire anti-allergica (H-antihistaminica en inhibitoren van de mediatoorenvrijstelling) hebben een plaats in de behandeling van matige allergische conjunctivitis en hebben geen effect op de niet-oculaire symptomen.
  - Oculaire corticosteroiden hebben slechts een beperkte plaats bij ernstige allergische conjunctivitis, na advies van een oftalmoloog. Het gebruik ervan moet uitzonderlijk blijven en dient zo kort mogelijk te zijn (< 2 weken).
  - Wegens gebrek aan vergelijkende studies is de plaats van oculaire NSAID's bij allergische conjunctivitis niet duidelijk.

### 16.2.1. Corticosteroiden

### Plaatsbepaling

- *Zie 16.2.*
- Oculaire corticosteroiden hebben slechts een zeer beperkte plaats in de eerste lijn omdat ze een infectieuze of virale pathologie kunnen verergeren. Uitzonderlijk kunnen ze geïndiceerd zijn bij zeer uitgesproken allergische conjunctivitis of hevige ontstekingsverschijnselen bij ooginfecties, naast de anti-infectieuze behandeling. Aangezien een differentiaaldiagnose niet altijd eenvoudig is, is het advies van een oftalmoloog wenselijk. Het gebruik van corticosteroiden moet zo kort mogelijk zijn ( $\leq 2$  weken), wegens het risico op ongewenste effecten dat toeneemt met langer gebruik.
- Oculaire corticosteroiden hebben wel een plaats in sommige (auto-immune) oogaandoeningen en postoperatief.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-infectieuze inflammatie van het voorste oogsegment.
- Traumata door fysieke of chemische agentia.



## Contra-indicaties

- Ooginfecties indien niet gecontroleerd door een anti-infectieuze behandeling. Wanneer de infectie doeltreffend wordt behandeld, kunnen corticosteroïden in bepaalde situaties wel gebruikt worden om ontstekingsverschijnselen ten gevolge van de infectie te verminderen.

## Ongewenste effecten

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- De lokale immunodpressie veroorzaakt door oogdruppels met corticosteroïden, verhoogt het risico van virale, bacteriële en mycologische (sur)infectie, vooral ter hoogte van de cornea.
- Allergische reacties.
- Verhoging van de intraoculaire druk.
- Glaucoom en cataract bij langdurig gebruik.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Bij langdurige lokale behandeling met corticosteroïden is regelmatige oftalmologische controle (o.a. oogdrukmeting) vereist.

## 16.2.2. Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen

### Plaatsbepaling

- *Zie 16.2.*
- Wegens gebrek aan klinische studies hebben niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen slechts een beperkte plaats in de behandeling van allergische conjunctivitis.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ketorolac: allergische conjunctivitis.
- Preventie en behandeling van inflammatie bij chirurgie [*zie Folia mei 2015*].

### Ongewenste effecten

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Lokale reacties (pijn, jeuk, gevoel van vreemd lichaam in het oog).
- Verhoging van de intraoculaire druk.
- Conjunctivitis en keratitis punctate (frequent).
- Keratitis tot ulceratie en perforatie (zelden).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Systemisch gebruikte NSAID's worden afgeraden tijdens het 2 trimester en zijn **gecontra-indiceerd tijdens**



**het 3 trimester van de zwangerschap** (zie 9.1.1.).

- De gegevens rond het gebruik van oogdruppels tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend volgens onze bronnen.

## **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 16. Ophthalmologie*

### **16.2.3. Antiallergica**

#### **Plaatsbepaling**

- *Zie 16.2.*
- Lokale H-antihistaminica en inhibitoren van de mediatoenvrijstelling geven verbetering van de oftalmologische klachten; ze zijn over het algemeen veilig en worden goed verdragen.
- Het effect van H-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik treedt op na enkele minuten.
- Cromoglicinezuur (natriumcromoglicaat) en lodoxamide zijn inhibitoren van de mediatoenvrijstelling, ze werken pas na 3 tot 5 dagen; daarom worden ze vooral preventief gebruikt vóór de aanvang van het pollenseizoen.

#### **Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen**

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Oogpijn, troebel zicht, oedeem van het ooglid, conjunctivitis, tranenvloed, oogirritatie en jeuk aan de ogen (moeilijk te onderscheiden van de symptomen van de onderliggende allergie).

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

### **16.2.4. Corticosteroiden + antibiotica**

#### **Plaatsbepaling**

- Wegens de risico's van de oculaire corticosteroiden (*zie 16.2.1.*) is het gebruik van associaties van antibacteriële middelen met corticosteroiden meestal van korte duur en enkel postoperatief. Overschakelen naar een behandeling met één actief bestanddeel dient te worden overwogen zodra dat mogelijk is.

#### **Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen**

- *Zie 16. Ophthalmologie, 16.1. en 16.2.1.*

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## **16.3. Mydriatica - Cycloplegica**

Atropine, cyclopentolaat en tropicamide zijn anticholinergica; fenylefrine is een sympathicomimeticum.





## Indicaties (synthese van de SKP)

- Diagnostisch bij refractie-onderzoek en oogfundusonderzoek.
- Therapeutisch bij keratitis en uveïtis.
- Na sommige oogoperaties.

## Ongewenste effecten

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Tijdelijke visusstoornissen die naargelang het gebruikte product enkele uren tot meer dan 10 dagen aanhouden.
- Verhoging van de intraoculaire druk.
- Systemische anticholinerge of sympathicomimetische effecten.
- Fenylefrine: secundaire vasodilatatie.
- Cyclopentolaat en atropine: risico op hyperthermie, risicopopulaties moeten worden opgevolgd (vooral kinderen).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Fenylefrine: vermijd herhaaldelijk gebruik van de oogdruppels tijdens de zwangerschap, wegens de vasoconstrictorische eigenschappen van fenylefrine.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Voorzichtigheid is geboden bij gesloten-hoekglaucoom of risico hiervoor.
- De visusstoornissen ten gevolge van de cycloplegie en de mydriasis kunnen problemen stellen bij het besturen van een voertuig.
- Systemische effecten treden vooral op bij jonge kinderen en ouderen.
- Risico van misbruik van tropicamide [*zie Folia augustus 2018*].
- Het gebruik van oogdruppels bij bewusteloze patiënten onder neurologische bewaking verstoort de analyse van de fotomotorische pupilreflexen.

## 16.4. Antiglaucoommiddelen

### Plaatsbepaling

- Lokale cholinomimetica en systemische koolzuuranhydrase-inhibitoren (*zie 1.4.3.*) zijn geïndiceerd bij de spoedeisende behandeling van acuut gesloten-hoekglaucoom.
- Bij de medicamenteuze behandeling van open-hoekglaucoom gebruikt men één of meerdere lokale middelen behorend tot volgende klassen:
  - $\beta$ -blokkers en koolzuuranhydrase-inhibitoren die de productie van kamervocht remmen;
  - prostaglandine-analogen en cholinomimetica die de afvoer van kamervocht vergemakkelijken;
  - $\alpha$ -sympathicomimetica die zowel de productie als de afvoer van kamervocht beïnvloeden;
- $\beta$ -blokkers en prostaglandine-analogen worden meestal gebruikt wegens de ruime ervaring en grote veiligheid. Sommige bronnen geven de voorkeur aan prostaglandine-analogen vanwege een betere werkzaamheid, een beter veiligheidsprofiel en heteenvoudige toedieningsschema (1 applicatie p.d.).
- De andere middelen kunnen een plaats hebben bij contra-indicatie voor of onvoldoende respons op  $\beta$ -blokkers of prostaglandine-analogen.



### 16.4.1. Cholinomimetica

#### Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

#### Contra-indicaties

- Acute iritis en andere aandoeningen waarbij miosis ongewenst is.
- Glaucoom veroorzaakt door pupillair blok (zolang een grondig onderzoek van de retina en haar periferie niet werd uitgevoerd).

#### Interacties

- Pilocarpine is een CYP2A6-inhibitor.
- Gelijktijdig gebruik van pilocarpine en latanoprost kan de werkzaamheid van latanoprost verminderen.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Tijdelijke vermindering van de gezichtsscherpte die de rijvaardigheid kan beïnvloeden, voorbijgaande myopie (voornamelijk bij jonge personen) en lokale irritatie.
- Hoofdpijn (zeer vaak).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap of borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Zwangerschap: volgens onze bronnen zal de voorkeur uitgaan naar een andere behandeling van glaucoom, maar als het gebruik van pilocarpine noodzakelijk blijkt, kan dat worden overwogen. Systemische resorptie bij lokaal gebruik is laag en kan worden verminderd door het traankanaal van het oog toe te drukken.

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Ophthalmologie*

### 16.4.2. Bèta-blokkers

#### Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

#### Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers: carteolol, timolol); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers.
- Sinusale bradycardie.
- Niet-gecontroleerd hartfalen.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Systemische ongewenste effecten van  $\beta$ -blokkers (o.a. bradycardie en bronchospasme, *zie 1.5.*).

#### Interacties

- Verminderd effect van  $\beta$ -mimetica via inhalatie bij associëren met  $\beta$ -blokkers in de vorm van oogdruppels (zeker de niet-cardioselectieve: carteolol, timolol).



- Toegenomen risico op bradycardie en hypotensie bij associatie met verapamil of systemische bèta-blokkers.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Bèta-blokkers zijn de behandeling van voorkeur tijdens de zwangerschap volgens onze bronnen.
- **Gebruik kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.** Monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling wordt geadviseerd (zie 1.5).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen of astma. Na het aanbrengen, het nasolacrimale kanaal ter hoogte van de binnenste ooghoek gedurende 1 à 2 minuten dichtdrukken en de ogen gesloten houden zonder knippen om systemische opname te minimaliseren.

## Posologie

- open-hoekglaucoom: 1 druppel 2 x p.d. (1 x p.d. voor middelen met verlengde afgifte en gels).

### 16.4.3. Alfa-sympathicomimetica

#### Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Allergische conjunctivitis (vooral apraclonidine).
- Monddroogte, sedatie.
- Algemene malaise (zelden).
- Brimonidine: ook hoofdpijn, wazig zicht en oogirritatie.
- Brimonidine en apraclonidine: oculaire hyperemie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Behandeling van glaucoom tijdens de zwangerschap: volgens onze bronnen gaat de voorkeur naar een andere behandeling met bèta-blokkers. Als het gebruik van brimonidine of apraclonidine noodzakelijk blijkt, kan dat worden overwogen. Systemische resorptie bij lokaal gebruik is laag en kan worden verminderd door het traankanaal toe te drukken bij de toediening.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Ophthalmologie*

### 16.4.4. Prostaglandine-analogen

#### Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*



## Ongewenste effecten

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Versterking van de pigmentatie van de iris en de oogleden; hypertrichose van de wimpers.
- Recidief of reactivatie van uveïtis.
- Cystoïd maculair oedeem bij patiënten met risicofactoren zoals intraoculaire inflammatie, pseudofakie en afakie.
- Conjunctivale hyperemie.
- Oogirritatie.
- Zelden overgevoelighedsreacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het gebruik van prostaglandine-analogen in de vorm van oogdruppels wordt in verband gebracht met een risico op spontane abortus [*zie Folia januari 2023*]. Volgens onze bronnen is het gebruik van prostaglandine-analogen mogelijk tijdens de zwangerschap bij strikte noodzaak. Systemische resorptie bij lokaal gebruik is laag en kan worden verminderd door het traankanaal toe te drukken bij de toediening.
- Er zijn ontbreken gegevens over het gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding maar het is onwaarschijnlijk dat bij gebruik van deze oogdruppels een klinisch relevante hoeveelheid bij de zuigeling terecht komt.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Ophthalmologie*

## Posologie

- open-hoekglaucoom: 1 x per dag 's avonds toedienen.

## 16.4.5. Koolzuuranhydrase-inhibitoren

### Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

### Contra-indicaties

- Hyperchloremische acidose.
- Allergie aan sulfamiden.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Lokale reacties zoals irritatie, conjunctivale hyperemie, wazig zicht.
- Bittere smaak.
- Zelden: overgevoelighedsreacties; systemische reacties (moeheid).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Systemische resorptie bij lokaal gebruik is laag en kan worden verminderd door het traankanaal van het oog toe te drukken.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: gezien de lage systemische resorptie is het gebruik van koolzuuranhydrase-inhibitoren waarschijnlijk veilig.



## **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 16. Ophthalmologie*

## **16.4.6. Combinatiepreparaten**

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 16.4.*

### **Contra-indicaties**

- Associaties die een koolzuuranhydrase-inhibitor bevatten: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Overgevoeligheidsreacties (zelden).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- *Zie 16.4.2., 16.4.3., 16.4.4. et 16.4.5..*

### **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 16. Ophthalmologie*

## **16.5. Lokale anesthetica**

### **Plaatsbepaling**

- Lokale anesthetica dienen om een medisch onderzoek gemakkelijker te maken of kunnen worden gebruikt in dringende situaties om de intensiteit van de pijn of het constante knippen met de ogen te verminderen. Ze mogen niet meegegeven worden aan de patiënt (synthese van de SKP). Ze zouden niet gebruikt mogen worden voor pijnverlichting, want ze kunnen de genezing vertragen.

### **Ongewenste effecten**

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Allergische reacties.
- Ernstige en irreversibele cornealetsels.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. (Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.)

### **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 16. Ophthalmologie*
- Onderliggende infecties kunnen gemaskeerd worden.
- De regeneratie van het cornea-epitheel wordt vertraagd.



## 16.6. Kunsttranen

### Plaatsbepaling

- Kunsttranen worden meerdere malen per dag aangewend in de vorm van oogdruppels, gel of zalf. Als zalf hebben ze een plaats bij ernstige droogte van het oog, en worden vóór het slapengaan aangebracht (zie *Folia mei 2020*).
- Kunsttranen beschermen de cornea tegen uitdroging en beschadiging van de epitheelcellen.
- Het is niet duidelijk of het verschil in samenstelling een verschil in werkzaamheid geeft.
- De multidosis kunsttranen die geregistreerd zijn als geneesmiddelen bevatten conserveermiddelen waarop allergische reacties kunnen optreden. Er zijn multidosis kunsttranen zonder conserveermiddelen beschikbaar, deze zijn vrij verkrijgbaar en geregistreerd als medisch hulpmiddel (zie *Folia de mai 2020*).

### Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Zie 16. Oftalmologie

### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. (Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).

## 16.7. Diagnostica in de oftalmologie

Indocyaninegroen, onder andere gebruikt bij oogangiografie, wordt besproken in 19.4.

## 16.8. Middelen bij oogchirurgie

## 16.9. Middelen gebruikt bij netvliesandoeningen

### 16.9.1. Geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van choroïdale neovascularisatie en van secundaire maculaire oedemen

Aflibercept, brolucizumab, faricimab en ranibizumab zijn inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Faricimab is ook een angiopoëtiene-2-remmer (Ang-2).

### Plaatsbepaling

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab en ranibizumab worden via intravitreale injectie gebruikt voor de behandeling van verschillende retinopathieën.
- Verteporfine veroorzaakt na activering door licht in aanwezigheid van zuurstof, de vorming van vrije zuurstofradicalen die beschadiging van de endotheelcellen van de choroïdale neovascularisatie veroorzaken en leiden tot occlusie van deze aders.
- Diverse voedingssupplementen zijn beschikbaar voor de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie; de meeste zonder ondersteunende klinische studies. De AREDS-studies toonden een beperkt afremmend effect op de aandoening door inname van antioxidanta en zink.
- Implantaten op basis van corticosteroiden worden gebruikt bij de behandeling van intraoculaire ontstekingen en macula-oedemen secundair aan veneuze occlusies (dexamethason) en diabetes (dexamethason en fluocinolon).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab et ranibizumab: choroïdale neovascularisatie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie.



- Aflibercept en ranibizumab: ook visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem of van choroïdale neovascularisatie secundair aan pathologische myopie, sommige vormen van prematuren-retinopathie.
- Aflibercept, brolocizumab, faricimab en ranibizumab: ook visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem.
- Ranibizumab: proliferatieve diabetische retinopathie.
- Verteporfine: fotodynamische behandeling van bepaalde vormen van choroïdale neovascularisatie.
- Dexamethason intravitreaal implantaat: visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem of macula-oedeem door retinale veneuze occlusie, of posterieure uveïtis.
- Fluocinolon intravitreaal implantaat: visusverslechtering als gevolg van chronisch diabetisch macula-oedeem, preventie van recidief van sommige niet-infectieuze vormen van posterieure uveïtis.

### **Ongewenste effecten**

- Aflibercept, brolocizumab, faricimab en ranibizumab: verminderde gezichtsscherpte, conjunctivale bloeding, oogpijn, toename van de intraoculaire druk, cataract, zwevers; zelden endoftalmitis, retinaloslating of -scheur, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure; theoretisch risico van trombo-embolische events.
- Verteporfine: visusstoornissen en, meestal tijdelijke en reversibele, verminderde gezichtsscherpte; pijn, oedeem, ontsteking en uitslag t.h.v. de injectieplaats (ernstig bij extravasatie); fotosensibilisatie.
- Dexamethason intravitreaal implantaat: oculaire hypertonie, intraoculaire ontsteking, toename van de intraoculaire druk, cataract, hoofdpijn, zelden endoftalmitis, necrotiserende retinitis, retinaloslating of scheur.
- Fluocinolon intravitreaal implantaat: cataract, oculaire hypertonie, retinaloslating, bloedingen, verminderde gezichtsscherpte, glasvochttroebeling, oogpijn. Bij patiënten met uveïtis, ook gezichtsvelddefect, maculaire fibrose, wazig zien, hypotonie van het oog, cellen in de voorkamer, verdichtingen in het glasvocht, gevoel van een vreemd lichaam in de ogen, droog oog, fotopsie. Zelden extrusie of migratie van het implantaat, endoftalmitis.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### **Bijzondere voorzorgen**

- Verteporfine: blootstelling van onbeschermdde huid en ogen aan direct of fel licht moet vermeden worden tijdens het infuus en gedurende 48 uur erna (onder andere door het dragen van een bril met getinte glazen en beschermende kleding, want zonneproducten met UV-bescherming volstaan niet).

## **16.9.2. Geneesmiddelen bij hereditaire opticuspathologie**

### **Plaatsbepaling**

- Idebenon, een antioxidant, heeft in de SKP als indicatie hereditaire opticusneuropathie van Leber.
- Voretigene neparvovec is een adenovirale gentransfervector geïndiceerd voor de behandeling van visusverlies door erfelijke retinale dystrofie, bij volwassenen en kinderen (samenvatting van de SKP).

### **Interacties**

- Idebenon is een inhibitor van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.) en van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Gebruik tijdens zwangerschap wordt afgeraden vanwege spontane abortussen die worden gemeld bij vrouwen die tijdens de zwangerschap aan idebenon zijn blootgesteld.



## **16.10. Autologe corneale epitheelcellen**

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling van matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog.





## 17. Neus-Keel-Oren

- 17.1. Middelen voor gebruik in het oor
- 17.2. Ziekte van Ménière
- 17.3. Rhinitis en sinusitis
- 17.4. Orofaryngeale aandoeningen

### 17.1. Middelen voor gebruik in het oor

In dit hoofdstuk worden besproken:

- associaties van een corticosteroïd en een antibioticum
- cerumen-oplossende preparaten
- lokale anesthetica
- diverse associaties.

Bepaalde anti-infectieuze druppels voor oftalmologisch gebruik (ciprofloxacine en de associaties chlooramfenicol + dexamethason (zie 16.2.4), en bacitracine + neomycine (zie 16.1.2.)) worden ook gebruikt in het oor. Hieronder worden de preparaten vermeld die uitsluitend in het oor worden gedruppeld.

#### Plaatsbepaling

- Bij otitis externa is de werkzaamheid van de behandelingen weinig onderbouwd. In sommige bronnen wordt het volgende geadviseerd [zie *Folia september 2017*]:
  - Prioritair, pijnstilling en reinigen, droog houden en ontzwellen van de gehoorgang (door een zorgverlener).
  - Bij sterke zwelling van de gehoorgang kan ontzwellen gebeuren met een oortampon of lintgaas gedrenkt in een oplossing met azijnzuur + hydrocortison. Het gaasje moet constant doordrenkt blijven met het product (maximaal 48 uur).
  - Bij intact trommelvlies worden oordruppels (of oogdruppels) met een chinolon gebruikt (zie 16.1.2.2.).
  - Bij trommelvliesperforatie, worden oordruppels met een chinolon gebruikt.
  - Bij otitis externa die slecht geneest of bij recidiverende otitis externa dient gedacht te worden aan een schimmelinfectie. Aandacht voor factoren die schimmelinfectie veroorzaken (herhaaldelijk verblijf in het water, eczeem van de uitwendige gehoorgang, krabben) is belangrijk om recidieven te vermijden.
  - Systemische anti-otiticabehandeling is aangewezen bij niet aanslaan van de lokale therapie en bij patiënten met diabetes of immunosuppressie.
- Bij acute infecties van het middenoor hebben oordruppels geen zin.
- **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk (BAPCOC 2019)**
  - Een loopoor bij trommelvliesbuisjes stopt meestal zonder behandeling. Lokale antibiotica (selectie: ciprofloxacine oordruppels: zie 16.1.2.) kunnen de duur van het loopoor verkorten in vergelijking met afwachtend beleid of orale antibiotica.
- Oordruppels met een lokaal anestheticum hebben hoogstens een kort symptomatisch effect en zijn gecontra-indiceerd bij perforatie van het trommelvlies.
- Een aantal van de associaties heeft een ongunstige risico-batenverhouding (*Dosering -*).

#### Contra-indicaties

- Bij perforatie van het trommelvlies zijn lokale anesthetica, neomycine en polymyxine B gecontra-indiceerd wegens risico van irreversibele perceptiedoofheid.

#### Ongewenste effecten

- Neomycine, sulfamidenen (en cerumen-oplossende druppels): allergische reacties.



- Lokale anesthetica, neomycine en polymyxine B: ototoxiciteit en evenwichtsstoornissen bij geperforeerd trommelvlies.
- Bij langdurig gebruik van corticosteroiden in het oor: atrofie en perforatie van het trommelvlies, microbiële proliferatie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap, de borstvoeding of het kind verwacht.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij geperforeerd trommelvlies dient men de mogelijke toxiciteit voor de cochlea door antibiotica af te wegen tegen de mogelijke winst.
- Men vermijdt zoveel mogelijk lokaal gebruik van antibiotica die ook langs algemene weg worden gebruikt, gezien lokaal gebruik aanleiding kan geven tot overgevoeligheidsreacties bij een later algemeen gebruik, en tot ontwikkelen van resistentie.
- Oordruppels met antibiotica niet langer dan één week gebruiken wegens het risico van soms hardnekkige schimmelinfecties.

## Interacties

- Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

### 17.1.1. Corticosteroiden + antibiotica

### 17.1.2. Cerumen-oplossende preparaten

### 17.1.3. Lokale anesthetica

### 17.1.4. Combinatiepreparaten

## 17.2. Ziekte van Ménière, vertigo en reisziekte

### 17.2.1. Ziekte van Ménière

Het gaat om betahistine.

#### Plaatsbepaling

- De plaats van medicatie in de aanpak van de ziekte van Ménière is zeer beperkt.
  - Bij nausea en braken door ziekte van Ménière kunnen de klassieke anti-emetica gebruikt worden (zie 3.4.).
  - Acetazolamide (zie 1.4.3.) wordt daarbij soms *off-label* gebruikt.
  - Betahistine heeft geen plaats bij de profylaxe van vertigo-aanvallen bij patiënten met de ziekte van Ménière. Bovendien hebben klinische studies geen winst aangetoond op tinnitus, gehoorverlies en levenskwaliteit.
- Het gebruik van betahistine bij duizeligheid buiten het kader van de ziekte van Ménière is evenmin op evidentie gebaseerd.

#### Contra-indicaties

- Feochromocytoom.



## Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen (in te nemen bij de maaltijd), rash, jeuk.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Betahistine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit product tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### 17.2.2. Vertigo (draaiduizeligheid)

#### Plaatsbepaling

- Cinnarizine (zie 1.10.) en flunarizine (zie 10.9.2.1.) hebben eigenschappen van calciumantagonisten en sederende H-antihistaminica; ze worden soms, op basis van beperkte evidentie, voorgesteld bij vertigo bij volwassenen. Het mogelijke voordeel moet worden afgewogen tegen de eventuele ongewenste effecten. bv. sedatie, extrapiramidale symptomen, depressieve gevoelens.
- Betahistine heeft geen bewezen effect bij draaiduizeligheid.

#### Contra-indicaties

- Cinnarizine + dimenhydrinaat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Cinnarizine + dimenhydrinaat: slaperigheid, hoofdpijn, droge mond, buikpijn; zelden extrapiramidale symptomen soms geassocieerd met depressieve gevoelens.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Cinnarizine + dimenhydrinaat: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit preparaat tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### 17.2.3. Reiziekte

- Ter preventie van bewegingsziekte (reiziekte) kan medicatie overwogen worden mits afwogen van de voor- en nadelen (vooral in verband met sederende en anticholinerge effecten) [zie *Folia mei 2019*].
  - Sederende H-antihistaminica met een anti-emetisch effect [zie 12.4.1.] toegediend ½ tot 1 uur vóór het vertrek; o.a. meclozine, difenhydramine en dimenhydrinaat werden gebruikt in studies. Bij langdurende reizen kan na enkele uren een tweede dosis overwogen worden.
  - Met cinnarizine [zie 1.10.], een piperazinederivaat met H-antihistaminerge eigenschappen, zijn eveneens studies bij bewegingsziekte.
  - Domperidon en metoclopramide [zie 3.4.1.] zijn niet doeltreffend.
- Gember (poeder) (niet als geneesmiddel beschikbaar in België) wordt soms voorgesteld bij reiziekte, maar de studies zijn van geringe kwaliteit en geven geen eenduidige resultaten.

## 17.3. Rinitis en sinusitis

In dit hoofdstuk worden orale middelen, nasale middelen en middelen voor inhalatie besproken.

Sommige monoklonale antilichamen worden gebruikt voor bepaalde ernstige vormen van rinosinusitis. Dupilumab wordt besproken bij 12.3.2.2.2., mepolizumab bij 12.3.2.2.3. en omalizumab bij 12.4.3..

### 17.3.1. Orale middelen

Worden hier besproken :

- orale vasoconstrictoren
- associaties van een orale vasoconstrictor + een H-antihistaminicum



- diverse geneesmiddelen

Orale H-antihistaminica in enkelvoudige preparaten worden besproken in 12.4.1..

## Plaatsbepaling

- *Zie Folia oktober 2013.*
- De risico-batenverhouding van systemische vasoconstrictoren is ongunstig. Over hun doeltreffendheid bestaat geen eensgezindheid. Vooral bij kinderen en ouderen is grote voorzichtigheid met deze preparaten aangewezen gezien het hogere risico van ongewenste effecten; bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn deze middelen gecontra-indiceerd.
- Sommige preparaten bevatten naast een vasoconstrictor ook een H-antihistaminicum of paracetamol. Dit is niet zinvol. Er is geen meerwaarde wat betreft de werkzaamheid en men moet rekening houden met de ongewenste effecten van de verschillende bestanddelen.
- H-antihistaminica, al dan niet in associatiepreparaten, hebben alleen zin bij allergische aandoeningen.
- Dupilumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4 receptor, is geïndiceerd als aanvullende therapie bij intranasale corticosteroïden voor de behandeling van volwassenen met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen voor wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt (*zie 12.3.2.2.*).

## Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Hartritmestoornissen, coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen en ernstige hypertensie.
- Hyperthyreoïdie.
- Personen die MAO-inhibitoren gebruiken of in de afgelopen 14 dagen hebben ingenomen.
- Voor sommige specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie vermeld in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP.

## Ongewenste effecten

- Vasoconstrictoren: zelfs bij therapeutische doses ernstige systemische ongewenste effecten zoals hypertensie, aritmieën, convulsies, psychose en hallucinaties, urineretentie, ischemische optische neuropathie, zelden hartinfarct, CVA en ischemische colitis.
- H-antihistaminica: o.a. slaperigheid (*zie 12.4.1.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Vasoconstrictoren: vermindering van de utero-placentaire bloedvoorziening; prikkelbaarheid en tachycardie bij de foetus.
- **Pseudo-efedrine: af te raden tijdens de zwangerschap omwille van vermoeden van teratogeniteit (buikwanddefecten met hernatie).**

## Interacties

- Verhoogd risico van tachycardie en hypertensie door sympathicomimetica bij associëren met een MAO-inhibitor of een tricyclisch antidepressivum.
- Associaties die paracetamol bevatten: risico van paracetamolintoxicatie wanneer de patiënt zich niet bewust is van de aanwezigheid van paracetamol in het preparaat en dit combineert met een maximale dosis paracetamol.
- Chloorfenamine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van ischemische optische neuropathie dient de behandeling met pseudo-efedrine te worden stopgezet als er sprake is van verlies of vermindering van het gezichtsvermogen of scotomen.



### 17.3.1.1. Orale vasoconstrictoren

### 17.3.1.2. Orale vasoconstrictor + H-antihistaminicum

### 17.3.1.3. Diverse orale middelen bij rinitis

Een aantal van deze middelen heeft een ongunstige risico-batenverhouding (Dosering --); bij de andere middelen wordt geen dosering gegeven aangezien ze geen onderbouwde plaats hebben.

## 17.3.2. Nasale middelen

Worden hier besproken :

- zoutoplossingen
- nasale vasoconstrictoren
- nasale middelen bij allergische rhinitis
- varia.

### 17.3.2.1. Zoutoplossingen

Het gaat om isotone natriumchloride-oplossingen voor het spoelen van de neus. Er zijn geen zoutoplossingen meer geregistreerd als geneesmiddel in België.

#### Plaatsbepaling

- Zeker bij jonge kinderen is indruppelen of spoelen van de neus met een isotone ("fysiologische") zoutoplossing te verkiezen boven een vasoconstrictor omdat het geen ongewenste effecten heeft.

### 17.3.2.2. Nasale vasoconstrictoren

#### Plaatsbepaling

- *Zie Folia maart 2013 en Folia oktober 2013.*
- Deze middelen hebben slechts een beperkte plaats in de aanpak van rinitis; ze mogen maximaal 5 dagen gebruikt worden.

#### Contra-indicaties

- *Zie Folia maart 2013*
- Kinderen jonger dan 12 jaar: niet-pediatrie sprays en neusdruppels die vasoconstrictoren bevatten.
- Kinderen jonger dan 7 jaar: alle neuspreparaten op basis van efedrine, fenylefrine, nafazoline en tramazoline.

#### Ongewenste effecten

- *Rebound* neuscongestie, medicamenteuze rhinitis en soms atrofie van het neusslijmvlies (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Systemische effecten (hypertensie, centrale effecten zoals excitatie tot convulsies), vooral bij kinderen.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap, de borstvoeding of het kind verwacht.
- Hooggedoseerde vasoconstrictor: verminderde utero-placentaire bloedvoorziening, tachycardie en prikkelbaarheid bij de foetus.
- Nafazoline en oxymetazoline: bij langdurig en overmatig gebruik is vroegtijdige vernauwing van de ductus arteriosus gemeld.



## Bijzondere voorzorgen

- Deze preparaten mogen niet te frequent (maximaal 4 maal daags) en vooral niet langdurig (maximaal 5 dagen) gebruikt worden: *rebound* neuscongestie bij het stoppen van de behandeling zet de patiënt aan tot het blijven gebruiken van het geneesmiddel, met uiteindelijk *rhinitis medicamentosa*.

### 17.3.2.3. Nasale middelen bij allergische rinitis

#### Plaatsbepaling

- Zie 12.4.1. en *Transparantiefiche "Hooikoorts"*
- Intranasale anticholinergica hebben slechts een beperkte plaats bij de symptomatische behandeling van loopneus. Ipratropium monopreparaat is niet meer beschikbaar sinds oktober 2023.
- Preparaten die een corticosteroid of een H-antihistaminicum bevatten, zijn aangewezen bij allergische rinitis en eosinofiele vasomotorische rinitis. Nasale corticosteroiden verlichten ook de conjunctivitis-symptomen. Het effect van nasale corticosteroiden is groter dan dit van nasale H-antihistaminica, maar wordt vaak pas na enkele dagen bekomen. Er zijn geen belangrijke verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende corticosteroiden onderling.
- Er zijn weinig gegevens over het gebruik van nasale corticosteroiden bij niet-allergische acute rinosinusitis in de eerste lijn; tweedelijnsstudies tonen een beperkt effect.
- In sommige studies blijkt een behandeling met nasale corticosteroiden tijdens 14 dagen een positief effect te hebben op sinusitis.
- Het is bewezen dat nasale corticosteroiden doeltreffend zijn bij chronische rinosinusitis met frequente exacerbaties. Sinusitis wordt niet vermeld als indicatie in de SKP's.
- Bij kinderen is het risico van ongewenste effecten door systemische resorptie van lokale corticosteroiden groter dan bij volwassenen; langdurig gebruik van hoge doses bij kinderen moet vermeden worden.

#### Ongewenste effecten

- Corticosteroiden: epistaxis en irritatie die deels te voorkomen zijn door goede toedieningstechniek (hoofd vooroverbuigen en weg van het neustussenschot verstuiven).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap, de borstvoeding of het kind verwacht.

#### Interacties

- Mometason is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

#### 17.3.2.3.1. Anticholinergica

Ipratropium monopreparaat is niet meer beschikbaar sinds oktober 2023.



### **17.3.2.3.2. Corticosteroiden**

### **17.3.2.3.3. H-antihistaminica**

### **17.3.2.3.4. Combinaties van geneesmiddelen voor nasaal gebruik bij allergische rinitis**

## **17.3.2.4. Combinatiepreparaten voor nasaal gebruik**

### **Plaatsbepaling**

- Er bestaan weinig gegevens over de doeltreffendheid van deze geneesmiddelen.
- Sommige producten die in het oog gebruikt worden, kunnen ook in de neus aangebracht worden (*zie 16. Ophthalmologie*; de mogelijkheid van gebruik in de neus wordt vermeld bij de producten).
- Het nut van lokale antiseptica en antibiotica in de neus wordt sterk betwijfeld.
- Bepaalde associaties bevatten allergiserende bestanddelen.
- De preparaten die antibiotica of corticosteroiden bevatten, hebben een ongunstige risico-batenverhouding.
- Framycetine heeft een ongunstige risico-batenverhouding. Er is een risico van anafylactische reacties.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap, de borstvoeding of het kind verwacht.
- Hooggedoseerde vasoconstrictor: verminderde utero-placentaire bloedvoorziening, tachycardie en prikkelbaarheid bij de foetus.
- Nafazoline: bij langdurig en overmatig gebruik is vroegtijdige vernauwing van de ductus arteriosus gemeld.

### **Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen**

- *Zie 17.3.2.2. en 17.3.2.3.*

## **17.3.3. Inhalatiemiddelen**

### **Plaatsbepaling**

- Het staat niet vast dat inhalatie met de hier beschreven preparaten betere resultaten geeft dan inhalatie van waterdamp.
- Met bepaalde bestanddelen van deze complexe preparaten werd in kleinschalige studies subjectieve verbetering gezien.

### **Contra-indicaties**

- Kinderen jonger dan 2 jaar.

### **Ongewenste effecten**

- Lokale irritatie en allergische reacties bij contact van de preparaten met de huid.
- Laryngospasme bij inhalatie van bepaalde van deze middelen (o.a. levomenthol), vooral bij kinderen.
- Ernstige ongewenste effecten bij accidentele orale inname.
- Kamfer: ernstige tot zelfs fatale intoxicaties bij accidentele orale inname.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Vicks Vaporub (enkel SKP): het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Correct gebruik moet duidelijk worden uitgelegd (let bv. op risico van brandwonden met heet water).

## 17.4. Orofaryngeale aandoeningen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- zuigtabletten
- varia
- middelen bij xerostomie
- middelen bij speekselvloed.

Vele preparaten gebruikt bij orofaryngeale aandoeningen zijn niet als geneesmiddel geregistreerd; deze worden hier niet vermeld.

## Plaatsbepaling

- Het nut van lokale therapie bij orofaryngeale aandoeningen is beperkt.
- Er is geen bewijs van doeltreffendheid van lokale antibiotica en antiseptica ter hoogte van de orofarynx.
- Bij schimmelinfecties van de mond worden nystatine (*zie 11.2.1.*) en miconazol (*zie 11.2.3.*) lokaal gebruikt; alleen na falen van een lokale behandeling of bij hoogrisicopatiënten is systemische behandeling aangewezen.
- Bij streptokokkenangina en tandabces kunnen  $\beta$ -lactamantibiotica langs algemene weg aangewezen zijn (*zie 11.1.1.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Pijnlijke aandoeningen ter hoogte van mond en farynx: stomatitis, aften, gingivitis.
- Lidocaïne-oplossing: bij oesofagoscopie en gastroscopie, en bij pijnlijke aften.

## Contra-indicaties

- Kinderen (&lt; 6 jaar) voor de meeste producten.
- Preparaten met lidocaïne: ernstige letsels van de mond mucosa.
- Flurbiprofen: deze van de NSAID's (*zie 9.1.*) en gebruik bij kinderen; ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Allergische reacties, zeker met lokale anesthetica, zelden met nystatine.
- Lokale anesthetica: slikstoornissen.
- Chloorhexidine: reversibele tandverkleuring.

## Interacties

- Flurbiprofen is een substraat van CYP2C9 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Chloorhexidine en lidocaïne: de gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Ambroxol, amylmetacresol, dichloorbenzylalcohol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de





veiligheid van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

- Flurbiprofen:
  - Eerste trimester:
    - Bij kortdurend gebruik van de gebruikelijke doses lijkt het risico zeer klein.
    - Beperkt risico op spontane abortus en teratogeniteit.
  - Tweede (en derde) trimester:
    - Herhaald of langdurig gebruik is af te raden.
    - Vanaf 20 weken zwangerschap is bij hoge doseringen en lang gebruik verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden.
  - Derde trimester:
    - NSAID's zijn gecontra-indiceerd.
    - Risico van verlenging van de zwangerschap en van de partus, van bloedingen bij de moeder, foetus en pasgeborene, van foetale oligurie, van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus, en van pulmonale hypertensie.
    - Risico van nierinsufficiëntie en van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus (zelfs bij kortdurend gebruik).

## **Bijzondere voorzorgen**

- Men moet vermijden letsels van onduidelijke aard langdurig symptomatisch te behandelen, dit om de diagnose van ernstige aandoeningen niet te vertragen.
- Antiseptische mondspoelingen zijn te mijden bij patiënten die bestraald worden of in het verleden bestraald werden in het hoofd-halsgebied, dit wegens gevaar voor mucosale erosie.
- Mondspoelingen op basis van alcohol: langdurig gebruik moet worden vermeden, sommige studies suggereren een verhoogd risico van mondkanker.
- Povidon-jood: niet langdurig gebruiken wegens risico van joodresorptie.

### **17.4.1. Zuigtabletten**

### **17.4.2. Varia**

### **17.4.3. Middelen bij xerostomie**

## **Plaatsbepaling**

- Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (zie *Inl.6.2.3.*) zijn de belangrijkste oorzaak van een droge mond.
- Cholinomimetica zoals pilocarpine worden gebruikt bij speekseltekort bij nog functionele speekselklieren (bv. bij het syndroom van Sjögren). Deze geneesmiddelen zijn niet aangewezen na bestraling van de speekselklieren.
- Er bestaat op dit ogenblik geen specialiteit meer op basis van pilocarpine voor systemisch gebruik. Pilocarpine kan magistraal voorgeschreven worden (pilocarpinehydrochloride 5 mg per gelule).
- De werkzaamheid van anetholtrithion is niet bewezen.
- Er bestaan verschillende soorten speekselvervangers en mondbevochtigers; deze zijn niet als geneesmiddel geregistreerd en worden hier niet vermeld. De werkzaamheid van deze producten is weinig onderbouwd.

## **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Anetholtrithion wordt zonder veel bewijs voorgesteld bij speekseltekort bij nog functionele



speekselklieren.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Anetholtrithion (enkel SKP): het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit product tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Contra-indicaties

- Pilocarpine: urogenitale of gastro-intestinale obstructie.
- Anetholtrithion: galwegobstructie, ernstige icterus (SKP).

## Ongewenste effecten

- Pilocarpine: cholinerge stimulatie met nausea, braken, zweten, speekselvloed, onwillekeurige mictie of defecatie, bronchospasme, bradycardie, hypotensie.

### 17.4.4. Middelen bij speekselvloed

#### Plaatsbepaling

- Glycopyrronium, een anticholinergicum, wordt onder vorm van siroop voorgesteld voor de behandeling van ernstige speekselvloed bij kinderen en adolescenten met chronische neurologische aandoeningen. Anticholinerge ongewenste effecten treden frequent op. Glycopyrronium moet voorbehouden worden voor ernstige speekselvloed, en dit intermitterend en kortdurend.
- Andere behandelingen worden soms voorgesteld, vaak *off-label*, zoals andere anticholinergica of botulinetoxine.

#### Contra-indicaties

- *Zie Inl.6.2.3.*
- Ernstige nierinsufficiëntie.

#### Ongewenste effecten

- Zeer frequent: monddroogte, obstipatie, gastro-intestinale stoornissen, urineretentie, warmte-opwellingen, neuscongestie (*zie ook Inl.6.2.3.* voor de ongewenste effecten van de anticholinergica).
- Gedragsstoornissen.

#### Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen, bv. sommige antidepressiva, H-antihistaminica en antipsychotica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Topiramaat: risico van versterken van topiramaat-geïnduceerde oligohidrose en hyperthermie.
- Bij associëren met opioïden: risico van ernstige obstipatie of depressie van het centraal zenuwstelsel.
- Verminderd effect van gastroprokinetica.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Glycopyrronium tijdens de borstvoeding: de kans op problemen tijdens de borstvoeding is klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding verwacht.
- Glycopyrronium tijdens de zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit product tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Risico van slikpneumonie bij slikproblemen.



- Mogelijk verhoogd risico op luchtweginfectie en pneumonie door verdikking van de luchtwegsecreties.
- Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie moet de dosis met 30% worden verminderd.



## 18. Anesthesie

- 18.1. Algemene anesthesie
- 18.2. Lokale anesthesie

### 18.1. Algemene anesthesie

#### Plaatsbepaling

- Toediening van anesthetica in het kader van algemene anesthesie gebeurt via inhalatie of via intraveneuze of intramusculaire injectie. De inhalatie-anesthetica zijn medische gassen en zijn niet opgenomen in het Repertorium.
- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.

#### 18.1.1. Intraveneuze anesthetica

#### Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.
- Een nasale vorm van esketamine wordt soms gebruikt bij therapieresistente depressies (*zie 10.3.6*). Ketamine intraveneus wordt ook voorgesteld voor de acute behandeling van ernstige suïcidale ideaties (indicatie niet vermeld in de SKP).
- Ketamine en esketamine worden steeds vaker illegaal gebruikt.
- Volgens Pallialine.be wordt thiopental gebruikt in het kader van euthanasie (samen met curarisantia). Het is niet beschikbaar in België, maar het is mogelijk om thiopental op individuele basis uit het buitenland in te voeren (*zie Inl.2.2.15*). Propofol is in geval van onbeschikbaarheid van thiopental het alternatief in het kader van euthanasie (*zie Folia juli 2019 en Folia december 2022*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Intraveneuze anesthetica: inductie en/of onderhoud van de algemene anesthesie.
- Esketamine: ook pijnstilling in de urgentiegeneskunde.

#### Contra-indicaties

- Propofol: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2*).

#### Ongewenste effecten

- Ketamine en esketamine: ongewenste effecten zoals hallucinaties, angst en slapeloosheid.
- Esketamine: risico van afhankelijkheid en misbruik (*zie 10.3.6*).
- Propofol: QT-verlenging (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2*).

#### Interacties

- Ketamine en esketamine:
  - Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken: verhoogd risico op onderdrukking van het centrale zenuwstelsel.
  - Bij gelijktijdig gebruik van tramadol in hoge doses: risico van ademhalingsdepressie.
  - Bij gelijktijdig gebruik met bloeddrukverhogende geneesmiddelen (psychostimulantia, ergotderivaten, thyroïdhormonen, vasopressine, MAO-inhibitoren): verhoogd risico van hypertensie en tachycardie.



- Bij gelijktijdig gebruik met xanthinederivaten: verhoogd risico van convulsies.
- Ketamine en esketamine zijn CYP3A4-substraten (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Propofol:
  - Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
  - Propofol is een substraat van CYP2B6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

### 18.1.2. Opioiden gebruikt in het kader van anesthesie

#### Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.
- Alfentanil, fentanyl, piritramide, remifentanil en sufentanil zijn opioiden gebruikt in het kader van anesthesie en worden hier besproken. Andere opioiden gebruikt in de aanpak van (postoperatieve) pijn worden besproken in 8.3..

#### Interacties

- Alfentanil, fentanyl en sufentanil zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Alfentanil is daarenboven een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.).

### 18.1.3. Curarisantia (neuromusculaire blokkers)

Curarisantia beletten de prikkeloverdracht van motorische zenuwimpulsen naar de skeletspieren (neuromusculaire blokkade), waardoor spierrelaxatie ontstaat. Er zijn twee types curarisantia: de depolariserende (suxamethonium) en de niet-depolariserende (atracurium, cisatracurium, mivacurium, rocuronium).

#### Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.
- Volgens Pallialine.be worden curarisantia ook *off-label* gebruikt bij euthanasie (samen met thiopental (of propofol)).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Spierrelaxatie bij anesthesie.

#### Interacties

- Niet-depolariserende curarisantia:
  - De cholinesterase-inhibitoren neostigmine en pyridostigmine (zie 10.10.) kunnen de neuromusculaire blokkade geïnduceerd door atracurium, cisatracurium, mivacurium of rocuronium opheffen. De neuromusculaire blokkade geïnduceerd door rocuronium wordt eveneens opgeheven door sugammadex (zie 18.1.4.).
  - De neuromusculaire blokkade kan worden versterkt of verlengd door antibiotica (vooral aminoglycosiden), antiaritmica, diuretica (bv. furosemide), lithium en magnesiumhoudende preparaten.
- Depolariserende curarisantia (suxamethonium):
  - De cholinesterase-inhibitoren heffen de neuromusculaire blokkade niet op, en kunnen ze zelfs verlengen.
  - Ook risico van verlenging van de neuromusculaire blokkade met antibiotica (vooral aminoglycosiden), lithium, oestrogenen en oestrogeen-bevattende anticonceptiva.



## Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met *myasthenia gravis* kan het effect van curarisantia meer uitgesproken en van onvoorspelbare duur zijn.
- Curarisantia mogen (ook bij euthanasie) alleen toegediend worden bij patiënten in diepe sedatie, aangezien ze de spieren verlammen maar geen invloed hebben op het bewustzijn.
- Een toegenomen risico van anafylactische reactie op curarisantia na voorafgaande blootstelling aan folcodine kan niet worden uitgesloten en voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het gebruik van curarisantia tijdens een chirurgische ingreep [zie *Folia augustus 2022* en *Folia november 2022*].

### 18.1.4. Antagonisten van curarisantia

Sugammadex heft de neuromusculaire blokkade door rocuronium op.

De cholinesterase-inhibitoren neostigmine en pyridostigmine (zie 10.10.) heffen de neuromusculaire blokkade door atracurium, cisatracurium, mivacurium of rocuronium op.

#### Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.

#### Bijzondere voorzorgen

- Sugammadex kan de werking van orale anticonceptiva verminderen. Bijkomende anticonceptieve maatregelen zijn nodig om doeltreffende anticonceptie te garanderen (zie SKP).

### 18.1.5. Sedativa in de anesthesie

#### Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.
- Midazolam en andere benzodiazepines zoals alprazolam, diazepam en lorazepam (zie 10.1.1.) worden in de anesthesie gebruikt als anxiolytica en sedativa. Dit geldt ook voor de  $\alpha$ -agonisten clonidine (zie 1.1.2., indicatie niet vermeld in de SKP) en dexmedetomidine.
- Midazolam wordt ook *off-label* gebruikt in het kader van palliatieve sedatie volgens Pallialine.be.

#### Interacties

- Midazolam is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

### 18.1.6. Anticholinergica in de anesthesie

#### Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.
- De anticholinergica atropine (zie 1.8.4.1.) en scopolamine (syn. hyoscine) worden gebruikt als premedicatie in de anesthesie. Glycopyrronium, eveneens een anticholinergicum, wordt peroperatief gebruikt om secreties, o.a. speeksel, te remmen. Het wordt ook gebruikt om cholinerge ongewenste effecten van antagonisten van curarisantia tegen te gaan.
- Deze anticholinergica worden in de palliatieve zorg ook toegediend in de preventie en aanpak van doodsureutel, zie Palliaguide.be.



## 18.2. Lokale anesthesie

Lokale anesthetica zijn esters (benzocaïne, chloorprocaïne, oxybuprocaïne, procaïne, proxymetacaïne, tetracaïne) of amiden (articaïne, bupivacaïne, levobupivacaïne, lidocaïne, mepivacaïne, prilocaïne, ropivacaïne). Een aantal zijn uitsluitend bestemd voor tandheelkundig gebruik. Middelen met lokale anesthetica voor gebruik in het oor of de keel worden in de desbetreffende hoofdstukken (*zie 17.1. en 17.4.*) vermeld. De lokale anesthetica gebruikt in het oog worden besproken in 16.5.

### Plaatsbepaling

- Sommige oplossingen van lokale anesthetica bevatten adrenaline (epinefrine) als vasoconstrictor, om de resorptie vanuit de injectieplaats te vertragen en zo de duur van de lokale anesthesie te verlengen. Daarnaast kunnen de oplossingen ook een bewaarmiddel bevatten.
- De preparaten op basis van lokale anesthetica voor aanwending op de huid hebben als indicatie (SKP) oppervlakkige anesthesie bij kleine ingrepen of venepunctie, of worden gebruikt bij posttherpetische neuropathische pijn.
- Articaïne heeft als indicatie (SKP) lokale anesthesie in de tandheelkundige praktijk. Het heeft een goede botpenetratie en een korte halfwaardetijd.

### Contra-indicaties

- Preparaten die adrenaline bevatten, zijn gecontra-indiceerd voor anesthesie van organen met een terminale circulatie zoals vingers, tenen, neus, oren en penis, wegens het gevaar voor necrose.

### Ongewenste effecten

- Allergische reacties met de esters (en zelden met de amides): vooral lokale reacties; anafylactische reacties zijn zeldzaam. Er is belangrijke kruisovergevoeligheid tussen de esters onderling; tussen de esters en de amiden is er weinig kruisovergevoeligheid.
- (Pseudo)allergische reacties op bewaarmiddelen zoals parabenen en bisulfieten.
- Toxiciteit t.h.v. het centrale zenuwstelsel (agitatie, angst, beven, convulsies) en het cardiovasculaire stelsel (cardiovasculaire collaps, bradycardie, hartgeleidingsstoornissen, hartstilstand): bij overdosering of bij intravasculaire injectie. Ook bij lokaal gebruik op de huid of de mucosa kan overdosering optreden.
- Articaïne: iets frequenter gerapporteerde neurotoxiciteit, waarschijnlijk te wijten aan de hogere concentraties die gebruikt worden.
- Risico van cornealetsels bij contact met de ogen.
- Preparaten met adrenaline: ook hypertensie, aritmieën en angor, vooral bij overdosering of bij intravasculaire injectie.
- Prilocaïne en benzocaïne: ook methemoglobinemie, vooral bij het kind en bij overdosering (aanbrengen op grote oppervlakken of van grote hoeveelheden, te lange applicatieduur).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: risico van ongewenste effecten bij de pasgeborene, bv. bradycardie, bij gebruik van lokale anesthetica tijdens de bevalling, zoals bij epidurale anesthesie. Met hoge doses prilocaïne is foetale methemoglobinemie gemeld.

### Interacties

- Ropivacaïne en lidocaïne zijn substraten van CYP1A2 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Bupivacaïne en lidocaïne zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

### Bijzondere voorzorgen

- Preparaten die adrenaline bevatten, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aritmieën, coronaire ischemie, arteriële hypertensie en hyperthyreoïdie, en bij patiënten behandeld met



monoamineoxidase-inhibitoren.

- De preparaten die adrenaline bevatten, moeten bewaard worden bij 2 à 8° C, de preparaten zonder adrenaline kunnen bij kamertemperatuur bewaard worden.
- Injecteerbare lokale anesthetica: voorzichtig te gebruiken bij patiënten met epilepsie, hartstoornissen of ademhalingsstoornissen.
- Lokale anesthetica aangebracht op de huid: contact met de ogen vermijden. De hoeveelheid te gebruiken product verschilt per indicatie, toedieningsplaats en leeftijd; zorgvuldig nazicht van de SKP is aangewezen.
- Sommige pleisters bevatten aluminium of ijzer (vermeld bij de specialiteiten). Bij MRI moeten dergelijke pleisters in de te onderzoeken zone verwijderd worden wegens het risico van brandwonden [*zie Folia september 2012*].





## 19. Diagnostica

- 19.1. Radiodiagnostica
- 19.2. Diagnostica voor magnetische resonantie
- 19.3. Tuberculine
- 19.4. Andere diagnostica

De hormonen en polypeptiden van hypothalamie en hypofysaire oorsprong, gebruikt bij de diagnose van endocrinologische afwijkingen, worden besproken in het hoofdstuk Hormonaal stelsel (zie 5.2. en 5.5.). Diagnostica gebruikt in de dermatologie (huidpriktesten) worden besproken in het hoofdstuk Immuniteit (zie 12.4.4.) en deze gebruikt in de oftalmologie worden besproken in het hoofdstuk Oftalmologie (zie 16.3., 16.5. en 16.7.).

### 19.1. Radiodiagnostica

Radiodiagnostica hebben als doel de densiteit te verhogen in de weefsels, organen of structuren waar ze worden ingebracht of opgenomen. Hierdoor verhoogt de absorptie van X-stralen, waardoor bepaalde structuren beter worden gevisualiseerd. De meest gebruikte radiodiagnostica zijn jodiumpreparaten en barium.

#### 19.1.1. Jodiumpreparaten

De radiodensiteit van jodiumpreparaten hangt af van de jodiumconcentratie, terwijl ongewenste effecten grotendeels afhankelijk zijn van de osmolaliteit van de oplossing.

De verspreiding in het lichaam hangt af van de farmacokinetische en fysische eigenschappen van het contrastmiddel. Preparaten kunnen ionisch of niet-ionisch zijn.

Niet-ionische dimeren hebben de beste verhouding radiodensiteit/osmolaliteit, maar hun viscositeit maakt hen moeilijker bruikbaar en kan een invloed hebben op de distributie binnen het lichaam.

Joodhoudende contraststoffen worden als volgt onderverdeeld:

- joodesters voor lymfografie en voor hysterosalpingografie
- preparaten met hoge osmolaliteit (ionische monomeren)
- preparaten met lage osmolaliteit of iso-osmolaliteit (niet-ionische monomeren en niet-ionische dimeren).

#### Contra-indicaties

- Ernstige hyperthyreoïdie.

#### Ongewenste effecten

- (Pseudo)allergische reacties, ook bij orale toediening; deze kunnen tot 48 uur na toediening optreden. Reacties kunnen opnieuw optreden bij nieuwe blootstelling aan hetzelfde product of aan een andere joodhoudende contraststof.
- Anafylactische reacties bij parenteraal gebruik.
- Hemodynamische instabiliteit.
- Nefrotoxiciteit (in het bijzonder bij risicopatiënten, bv. patiënten met verminderde nierfunctie of ouderen, en bij gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische middelen): geringer risico met stoffen met lage osmolaliteit.
- Hypo- of hyperthyreoïdie, vooral bij patiënten met reeds bestaande schildklierstoornissen.
- Nausea en braken (minder bij nuchter zijn); warmtegevoel, pijn en huidreacties: duidelijk minder frequent met de stoffen met lage osmolaliteit (in het bijzonder de niet-ionische preparaten).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: De contrastmiddelen mogen tijdens de zwangerschap alleen in geselecteerde gevallen worden gebruikt, maar de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap



zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).

- Borstvoeding:
  - Producten met hoge osmolariteit en joversol en jobitridol: borstvoeding 24 u staken.
  - Jopromide: aanbevolen om de borstvoeding te onderbreken.
  - Andere producten met lage osmolaliteit: borstvoeding kan verder gegeven worden.

## **Interacties**

- Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door metformine.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische middelen.

## **Bijzondere voorzorgen**

- Extra hydratatie gaat het risico van nierfalen door contraststoffen bij risicopersonen tegen.
- Wanneer dringende toediening van joodhoudende contraststoffen noodzakelijk is bij een patiënt met gekende of vermoede (pseudo)allergie ten opzichte van deze producten, worden vooraf corticosteroiden en/of antihistaminica toegediend; er is geen zekerheid over de doeltreffendheid van deze voorbehandeling.
- Metformine (zie 5.1.2.) dient gestopt te worden de dag vóór de injectie van een joodhoudend contrastmiddel.
- Voor de meeste jodiumpreparaten gelden een aantal voorzorgsmaatregelen bij patiënten met gestoorde nierfunctie.

### **19.1.1.1. Joodesters voor lymfografie**

### **19.1.1.2. Hoge osmolaliteit (ionische monomeren)**

### **19.1.1.3. Lage osmolaliteit**

## **19.1.2. Bariumsulfaat**

### **Contra-indicaties**

- (Vermoeden van) perforatie of occlusie ter hoogte van de gastro-intestinale tractus.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zwangerschap: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bariumsulfaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding is mogelijk bij toediening van bariumsulfaat.

## **19.2. Diagnostica voor bij beeldvorming met magnetische resonantie (MRI)**

### **19.2.1. Gadoliniumderivaten**

#### **Plaatsbepaling**

- Het gaat om chelaten van gadolinium met extracellulaire distributie die positief contrast veroorzaken. Gadoliniumderivaten worden door de nier uitgescheiden; gadobeenzuur (dimegluminezout) en gadoxetinezuur (dinatriumzout) ook gedeeltelijk door de lever.



## Ongewenste effecten

- Nausea, hoofdpijn en huiduitslag: zeldzaam.
- Nefrogene systemische fibrose met orgaanaantasting en huidletsels bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- Overgevoelighedsreacties met mogelijk levensbedreigende anafylactische shock.
- Er is geen verhoogd risico van ongewenste effecten bij patiënten overgevoelig aan joodhoudende contraststoffen.
- Bij sommige gadoliniumderivaten bestaat een risico van gadolinium-opstapeling in de hersenen, zonder bewezen neurologische ongewenste effecten.
- Voor de meeste van deze middelen gelden een aantal voorzorgsmaatregelen bij patiënten met gestoorde nierfunctie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: gadoliniumderivaten mogen tijdens de zwangerschap alleen in geselecteerde gevallen worden gebruikt, maar de beperkte gegevens tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere ongewenste effecten bij het kind volgens onze bronnen).
- Borstvoeding: het wordt aangeraden om de borstvoeding gedurende 3 tot 4 uur na de injectie te onderbreken. Op basis van onze bronnen zijn er geen aanwijzingen voor schadelijke effecten bij het kind.

## 19.3. Tuberculine

Tuberculine wordt gebruikt voor de diagnose van tuberculose: de tuberculinehuidtest (ook wel Mantoux-test of intradermotest genoemd): Meer informatie over de diagnostiek van tuberculose is te vinden op [vrgt.be](http://vrgt.be). De activiteit van het gezuiverde tuberculine wordt hier uitgedrukt in tuberculine-eenheden (TE). Valspositieve testen ten gevolge van vroegere BCG-vaccinatie zijn mogelijk.

Strikt intradermale toediening (in het middelste derde van de onderarm) is belangrijk wegens het risico van ulceratie. De sterkte van 2 TE/0,1 ml wordt aanbevolen.

Tuberculine kan gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding.

## 19.4. Diverse diagnostica

### Plaatsbepaling

- 5-Aminolevulinezuur wordt gebruikt voor de visualisering van maligne weefsel bij het operatief verwijderen van maligne gliomen.
- Hexaminolevulinaat wordt via intravesicale instillatie gebruikt voor cystoscopie bij de diagnosestelling van blaaskanker.
- Indigokarmijn (indigotine) wordt gebruikt voor de intra-operatieve detectie van vermoedelijke letsels van de ureter tijdens buik- of bekkenchirurgie.
- Indocyaninegroen wordt gebruikt bij bepaalde angiografische onderzoeken.
- Patentblauw wordt gebruikt voor de visualisering van oppervlakkige lymfevaten.
- Perflutren wordt gebruikt bij echocardiografie om een betere visualisatie van de beweging van de hartwand mogelijk te maken.
- Regadenoson is een selectieve coronaire vaatverwijder gebruikt als farmacologische stressor bij myocardperfusiescintigrafie en invasieve coronaire angiografie.
- Zwavelhexafluoride wordt gebruikt bij echografie om het echosignaal van het bloed of van vloeistoffen in de urinewegen te verbeteren.

### Contra-indicaties

- Indocyaninegroen: overgevoeligheid voor jodium, hyperthyreoïdie.



- Indigokarmijn: overgevoeligheid voor indigokarmijn of voor kleurstoffen, gedecompenseerd hartfalen, hemodynamische instabiliteit.
- Perflutren: pulmonale hypertensie.
- Regadenoson: ritmestoornissen, instabiele angina, hypotensie, gedecompenseerd hartfalen.

### **Ongewenste effecten**

- 5-Aminolevulinezuur: hypotensie, nausea, fotosensibiliteit, fotodermatosen.
- Hexaminolevulinaat: blaasspasme, pijn in de blaas, dysurie.
- Indigokarmijn: allergische reacties, bradycardie, tijdelijke verhoging van de bloeddruk.
- Indocyaninegroen: nausea, allergische reacties en zelden coronaire spasmen.
- Patentblauw: urticaria en anafylactische shock.
- Perflutren: dysgeusie, hoofdpijn, opvliegers, warm gevoel, nausea.
- Regadenoson: dyspneu, hoofdpijn, warmte-opwellingen, pijn op de borst, ST-segmentveranderingen, gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid. Zelden ernstige cardiale effecten (ritmestoornissen, infarct).
- Zwavelhexafluoride: ernstige allergische en cardiale ongewenste effecten.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zwangerschap: gebruik van deze middelen is af te raden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: onderbreking van de borstvoeding aangeraden tot 24 u na toediening.



# Symbolen

## **Voorschrift** (zie ook *Inl.3.*)

R/ Medisch voorschrift vereist

(R/) Medisch voorschrift of “op schriftelijke aanvraag van de patiënt”

## **Terugbetaling** (zie ook *Inl.4.2.*)

**a, b, c, cs, cx** : voor meer uitleg over deze terugbetalingscategorieën, zie *Inl.4.2.*

¶  
• Terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. in de meeste gevallen na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling (a priori controle)

¶  
• Terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, maar met a posteriori controle

**J** Speciale tegemoetkoming van het RIZIV voor de anticonceptiva voor vrouwen jonger dan 21 jaar

**h** Terugbetaling slechts in kliniekverband

**Chr** speciale tegemoetkoming van het RIZIV bij bepaalde patiënten met chronische pijn

⊖ “Goedkoop” geneesmiddel (zie *Inl.4.2.* voor meer uitleg)

⊙ Geneesmiddel dat niet behoort tot de “goedkope” geneesmiddelen (zie *Inl.4.2.* voor meer uitleg)

## **Geneesmiddelenbewaking** (zie ook *Inl.6.2.1.*)

▼ Geneesmiddel waarvoor bijzondere aandacht wordt gevraagd i.v.m. ongewenste effecten

▼ Geneesmiddel waarvoor bijkomende “risicobeperkende activiteiten” vereist zijn (oranje driehoek op de website)

## **Doping** (zie ook *Inl.3.*)

Ⓧ Product vallend onder de WADA-lijst van verboden substanties in de sport

Ⓧ Product dat niet verboden is, maar een positieve dopingcontrole kan geven

## **Nierinsufficiëntie** (zie ook *Inl.6.1.2.*)

👤 dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie

👤 dosisreductie of contra-indicatie reeds bij matige nierinsufficiëntie

## Inleiding

---

1. Cardiovasculair stelsel

---

2. Bloed en stolling

---

3. Gastro-intestinaal stelsel

---

4. Ademhalingsstelsel

---

5. Hormonaal stelsel

---

6. Gynaeco-obstetrie

---

7. Urogenitaal stelsel

---

8. Pijn en koorts

---

9. Osteo-articulaire aandoeningen

---

10. Zenuwstelsel

---

11. Infecties

---

12. Immuniteit

---

13. Antitumorale middelen

---

14. Mineralen, vitamines en tonica

---

15. Dermatologie

---

16. Oftalmologie

---

17. Neus-Keel-Oren

---

18. Anesthesie

---

19. Diagnostica

---

20. Diverse geneesmiddelen

---

