



## 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, hartritmestoornissen, 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 werkzaam 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 extrapyramidale 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 episoden 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 episoden. 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 episoden. 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 ontwenningverschijnselen 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 "[genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.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 opioïdafhankelijkheid 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 1c. in Inl.6.3.*).
- Ropinirol is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel 1c. 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 molecule). 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
  - perampanel
  - 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 episodens 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 werkzamer 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 radiculare 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, perifeer 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 Ic. in Inl.6.3.). Almotriptan is ook een substraat van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.); eletriptan is daarenboven een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Frovatriptan is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Zolmitriptan is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. 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 corticosteroid (bv. methylprednisolon). Soms worden perorale corticosteroiden 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"*].