GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELEN-REPERTORIUM 2026

BCFi
CBiP

BCFI

BELGISCH CENTRUM VOOR
FARMACOTHERAPEUTISCHE INFORMATIE

Afkortingen

ademgest. = *ademgestuurd*
alc. = *alcoholisch*
amp. = *ampul*
anti-Xa = *anti-factor Xa*
auric. = *auriculair*
bew. = *bewaarmiddel*
bruisgran. = *bruisgranulaat*
bruispdr. = *bruispoeder*
bruistabl. = *bruistablet*
bucc. = *buccaal*
caps. = *capsule*
CFU = *kolonie vormende eenheden*
conc. = *concentraat*
cut. = *cutaan*
deelb. = *deelbaar*
dent. = *dentaal*
disp. = *dispergeerbaar*
dos. = *dosis*
dr. = *druppel*
drinkb. = *drinkbaar*
druppelfl. = *druppelfles*
emuls. = *emulsie*
endocerv. = *endocervicaal*
endotrach. = *endotracheopulmonair*
epidur. = *epiduraal*
epilaes. = *epilaesionaal*
eq. = *equivalent*
filmomh. = *filmomhuld*
flac. = *flacon*
gastr. = *gastrisch*
gastro-ent. = *gastro-enteraal*
geïmpr. = *geïmpregneerd*
geregul. = *gereguleerd*
gingiv. = *gingivaal*
glob. = *globule*
gran. = *granulaat*
H.G. = *hospitaalgebruik*
i.arter. = *intra-arterieel*
i.artic. = *intra-articulair*
i.burs. = *intra-bursaal*
i.camer. = *intracameraal*
i.card. = *intracardiaal*
i.cavern. = *intracaverneus*
i.cistern. = *intracisternaal*
i.derm. = *intradermaal*
i.laes. = *intralaesionaal*
i.m. = *intramusculair*
inf. = *infusie*
infiltr. = *infiltratie*
inhal. = *inhalatie*
inj. = *injectie*
instill. = *instillatie*
i.ocul. = *intra-oculair*
i.oss. = *intra-ossaal*
i.perit. = *intraperitoneaal*
i.pleur. = *intrapleuraal*
IR = *reactiviteitsindex*
i.thec. = *intrathecaal*
i.tumor. = *intratumoraal*
i.uter. = *intra-uterien*
i.v. = *intraveneus*
i.ventr. = *intraventriculair*
i.vesic. = *intravesicaal*
i.vitr. = *intravitreaal*
KIE = *kallidinogenase-inactivatoreenheid*
laryngofar. = *laryngofaryngeaal*
lok. = *lokaal*
m. = *maand*
maagsapresist. = *maagsapresistent*
max. = *maximum*
medic. = *medicinaal*
mEq = *milli-equivalent*
(M)(I)E = *(miljoen) (internationale) eenheid*
nas. = *nasaal*
ocul. = *oculair*
omh. = *omhuld*
opl(oss). = *oplossing*
oplosb. = *oplosbaar*
or. = *oraal*
orodisp. = *orodispergeerbaar*
orofar. = *orofaryngeaal*
oromuc. = *oromucosaal*
p.artic. = *peri-articulair*
patr. = *patroon*
p.d. = *per dag*
pdr. = *poeder*
p.neur. = *perineuraal*
p.odont. = *peri-odontaal*
ppm = *deeltjes per miljoen*
rect. = *rectaal*
s.c. = *subcutaan*
s.conj. = *subconjunctivaal*
SKP = *Samenvatting van de Kenmerken van het Product*
s.mucos. = *submucosaal*
solv. = *solvent*
SQ-T = *gestandaardiseerde kwaliteitseenheid tablet*
subling. = *sublinguaal*
susp. = *suspensie*
tabl. = *tablet*
TE = *tuberculine eenheid*
TMF = Therapeutisch Magistraal Formularium
transderm. = *transdermaal*
urethr. = *urethraal*
vag. = *vaginaal*
verl. = *verlengde*
vloeist. = *vloeistof*
voorgev. = *voorgevulde*
vrijst. = *vrijstelling*

GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM 2026
Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
(Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique)
vzw, erkend door koninklijk besluit

Website: *www.bcfi.be* of *www.cbip.be*

Adres

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

Ons contacteren

Over onze publicaties
redactie@bcfi.be

Over de geneesmiddelen
specialiteiten@bcfi.be

Om uw gegevens aan te passen
administratie@bcfi.be

Ons IT-team
informatica@bcfi.be

Redactieraad

Hoofdredacteurs:
Prof. Dr T. Christiaens, Dr E. Van Leeuwen, Prof. Dr Gilles Faron

Redacteurs:
A. Baitar, B. Bosier, C. Bertrand, L. Cuitte, C. Defrance, S. Desmaele, E. Dhaenens, C. Devillers, G. Goesaert, H. Habraken, L. Heremans, N. Mortier, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, C. Veys

Verantwoordelijke uitgever: Thierry Christiaens, Nekkersberglaan 31, 9000 Gent

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

Inleiding 2
1. Cardiovasculair stelsel 74
2. Bloed en stolling 178
3. Gastro-intestinaal stelsel 216
4. Ademhalingsstelsel 259
5. Hormonaal stelsel 291
6. Gynaeco-obstetrie 344
7. Urogenitaal stelsel 385
8. Pijn en koorts 403
9. Osteo-articulaire aandoeningen 426
10. Zenuwstelsel 457
11. Infecties 586
12. Immuniteit 726
13. Antitumorale middelen 860
14. Mineralen en vitaminen 901
15. Dermatologie 926
16. Oftalmologie 969
17. Neus-Keel-Oren 986
18. Anesthesie 1003
19. Diagnostica 1013
20. Diverse geneesmiddelen 1018

Inleiding

INL. 1. Totstandkoming en doel van het Repertorium

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

Revisieproces

- *Volledige revisie*: sinds de editie 2026 worden de Inleiding van het Repertorium en de teksten van elk hoofdstuk volledig herzien om de twee jaar, in plaats van jaarlijks. De geüpdatete teksten worden tussen december en september op de website gepubliceerd. Volgende hoofdstukken werden herzien voor de editie 2026: Inleiding, Cardiovasculair stelsel, Bloed en stolling, Gastro-intestinaal stelsel, Ademhalingsstelsel, Hormonaal stelsel, Urogenitaal stelsel, Osteo-articulaire aandoeningen, Infecties, Immuniteit, Antitumorale middelen, Mineralen en vitaminen, Dermatologie, Oftalmologie, Neus-Keel-Oren, Anesthesie en Diagnostica. (NB: De laatste volledige revisie van deze Inleiding werd gepubliceerd in mei 2026).
- **Continue updating**: belangrijke nieuwe informatie voor de rubriek “Plaatsbepaling” en andere rubrieken gebeuren doorheen het jaar. De specialiteiten op de website worden minstens driemaal per maand bijgewerkt (*zie Inl.2.11.2.*).

PDF-versies

PDF-versies van het Repertorium kunnen gedownload worden:

- **PDF van de huidige versie** van het Repertorium: met specialiteiten of zonder specialiteiten, van het volledige Repertorium of per hoofdstuk: via de *mainpage van het Repertorium* > *Het repertorium in PDF (recentste versie)*.
- **Archief-PDF-versies** van de edities vanaf 2005: *via de mainpage van het Repertorium* > *Archief (PDF-versie)*.

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

Doel van het Repertorium

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

De Wereldgezondheidsorganisatie raadt in haar ‘*Guide to Good Prescribing*’ aan om bij het voorschrijven van een geneesmiddel rekening te houden met volgende criteria: **werkzaamheid, veiligheid, geschiktheid voor de individuele patiënt** (o.a. contra-indicaties en farmaceutische vorm) en kostprijs. Men dient hierbij rekening te houden met de **kostprijs** voor het individu en deze voor de gemeenschap. Daarom worden in het Repertorium de prijzen van de verschillende verpakkingen en hun eventuele terugbetalingsvoorwaarden gegeven. Er zijn ook prijsvergelijkingstabellen beschikbaar, zichtbaar na aanklikken van “per groepsnaam” of van het eurosymbool ter hoogte van de verpakking (*zie Inl.2.11.4.*).

Het Repertorium, evenals de Folia, zijn door het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM)

geaccrediteerd als "Evidence-Based Practice (EBP)-informatiebronnen zonder aanbevelingen" (zie *cebam.be/validatie*). Het BCFI heeft als doel *evidence-based* informatie te verstrekken over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, maar is geen richtlijnontwikkelaar.

Website www.bcfi.be

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

- de **Folia** en de **Folia Tandartsen** en **Folia nursing**,
- de **Update geneesmiddelen**: *zie ook Inl.2.11.2.*,
- het **Formularium Ouderenzorg**: *zie ook Inl.2.7.*
- de **Toolbox**: een verzameling van hulpmiddelen voor gebruik in de praktijk, gebaseerd op onze Folia-artikels en e-learnings.

Onder de hoofding "Publicaties" vindt u ook de pdf van de **Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (de "BAPCOC-gids")**. Deze gids is geen uitgave van het BCFI, maar wel van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC).

Onder de **hoofding "Vorming"** vindt u de link naar

- het **Auditorium** (ons e-learningplatform),
- de **BCFI-evenementen** (met o.a. links naar de slides en presentaties van onze symposia),
- de **Toolbox**: een verzameling van hulpmiddelen voor gebruik in de praktijk, gebaseerd op onze Folia-artikels en e-learnings.
- de **Vraag van de week**: korte meerkeuzevraag met onmiddellijke feedback om kennis te testen en antwoord te vergelijken met dat van collega's. De "Vraag van de week" verschijnt ook in onze nieuwsbrief Weekly Folia.

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

Via onze wekelijkse nieuwsbrief **Weekly Folia** bezorgen we **elke vrijdag** een samenvatting van de nieuwe Folia-artikels die verschenen zijn op onze website en berichten we over nieuwe e-learnings en geven we informatie van onze partners (bv. Minerva, FAGG). **Inschrijven op de Weekly Folia kan via** *deze link*. Alle Folia-artikels zijn online beschikbaar, gegroepeerd per maand, via de *startpagina van de Folia*.

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

Auteurschap

De Redactieraad is verantwoordelijk voor de inhoud van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en heeft redactionele onafhankelijkheid.

De Redactieraad is als volgt samengesteld:

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

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

Dankwoord aan de experten

Bij de revisie worden de verschillende hoofdstukken van het Repertorium nagelezen door domeinexperten. Wij danken in het bijzonder volgende experten die voor de editie 2026 van het Repertorium hun commentaren bezorgden: K. Allegaert, JF Baurain, H. Beele, M. Berlière, E.Bottiau, P. Calle, M. Ceulemans, V. Col, A. Daloze, C. Daumerie, T. De Backer, F. De Bièvre, F. De Keyser, E. De Leenheer, A. De Sutter, P-H Deprez, V. Jong, G. Laekeman, J. Longueville, M.C. Nassogne, F. Nobels, S. Patris, H. Reychler, T. Roisin, S. Smet, H. Theeten, J. Van Acker, G. Villeirs, J.

Warlin. We verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

De werkgroep Formularium Ouderenzorg (zie *Inl.2.7.*) is als volgt samengesteld: A. Dahmane, B. D'Hooghe, M. Hanset, B. Henkens, D. N'Chweki, A. Parada, D. Paulus, F-X. Sibille, S. Valentin, J. Van Elsen, E. Vernieuwe. We danken hen voor hun medewerking aan de update van de selecties in het Formularium Ouderenzorg.

Belangenconflicten (conflicts of interest, COI)

De leden van de Redactieraad: zij ondertekenden een belangenverklaring en moeten deze jaarlijks bevestigen. De redactieleden mogen geen enkel belang hebben in de farmaceutische sector.

De domeinexperten: in het kader van een algemene transparantie en voor de redactionele beoordeling door het BCFI wordt aan de externe experten gevraagd belangen die zouden kunnen leiden tot belangenconflicten, mee te delen. Zij ondertekenen daartoe een belangenverklaring.

INL. 2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium

Om een rationele keuze te vergemakkelijken, zijn in het Repertorium **de in België beschikbare geneesmiddelenspecialiteiten** op basis van hun farmacologische en therapeutische eigenschappen gegroepeerd in **twintig hoofdstukken**. Meestal zijn er per hoofdstuk meerdere klassen geneesmiddelen.

INL. 2.1. Onderbouwing van het Repertorium

Hieronder worden voor de verschillende rubrieken van het Repertorium de inhoud en de gevolgde methodologie toegelicht, gevolgd door uitleg over de specialiteiten.

Het BCFI volgt systematisch een aantal standaardbronnen op: een aantal tijdschriften (o.a. *BMJ, JAMA, Lancet, NEJM*), de *Cochrane Database of Systematic Reviews*, een aantal Journal Clubs (bv. *NEJM J Watch* en *ACP Journal Club*), ISDB-tijdschriften en andere onafhankelijke geneesmiddeleninformatiebronnen (bv. *Australian Prescriber, Drug and Therapeutic Bulletin*, *La Revue Prescrire*, *Geneesmiddelenbulletin*, *The Medical Letter*), de CEBAM-geaccrediteerde richtlijnen van WOREL, KCE, NHG, NICE en SIGN. Ook de berichten van gezondheidsinstanties (vooral het Belgische geneesmiddelenagentschap FAGG en het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA) en praktijkrelevante implicaties van de beslissingen van deze instanties komen aan bod. Voor de volledige lijst van bronnen en onze werkwijze verwijzen we naar het document **"Methodologie voor de publicaties van het BCFI"**.

In het kader van de accreditatie door CEBAM is het noodzakelijk om onze informatie duidelijk te onderbouwen met referenties. Daarom werden in de rubrieken "*Plaatsbepaling*" systematisch referenties uit wetenschappelijke publicaties en EBP-bronnen (onder andere de CEBAM-geaccrediteerde richtlijnen van WOREL, NICE en NHG, en de decision-support bron *BMJ Best Practice*) toegevoegd. Ook in de rubrieken *"Ongewenste effecten"* en *"Bijzondere Voorzorgen"* worden onderbouwende referenties geplaatst bij boodschappen die (nog) niet in de SKP of in onze standaardbronnen staan (*zie Inl.2.5.* en *Inl.2.9.*).

INL. 2.2. Rubriek "Plaatsbepaling"

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

Het Repertorium is door CEBAM geaccrediteerd als "Evidence-Based Practice (EBP)-informatiebron zonder aanbevelingen" (zie *cebam.be/validatie*). In het kader van deze accreditatie hebben we de voorbije jaren de rubrieken "*Plaatsbepaling*" in het Repertorium geëvalueerd. Waar nodig werd de tekst geherformuleerd zodat de huidige beschikbare evidentie weergegeven wordt zonder aanbevelingen te formuleren.

De informatie in de rubriek "*Plaatsbepaling*" wordt onderbouwd met verwijzing naar onze Folia-artikels en andere BCFI-bronnen, naar onze standaardbronnen (*zie Inl.2.1.*, met onder andere de richtlijnen van WOREL, NICE en NHG) en naar de decision-support bron *BMJ Best Practice*. Waar van toepassing verwijzen we ook naar een aantal Belgische en internationale gezondheidsinstanties (onder andere de Hoge Gezondheidsraad voor vaccins, wanda.be voor geneesmiddelen en reizen, en het EMA) of naar specifieke recente artikels uit peer-reviewed tijdschriften.

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

In de rubriek "Plaatsbepaling" worden soms therapeutische toepassingen besproken die (nog) niet als indicaties in de SKP te vinden zijn (offlabelgebruik); als een indicatie wordt besproken die niet in de SKP staat, wordt dit expliciet vermeld . Indien mogelijk wordt de mate van onderbouwing van dit offlabel gebruik vermeld. In verband met offlabel voorschrijven van geneesmiddelen, *zie Folia december 2021*.

Sommige geneesmiddelen hebben een negatieve risico-batenverhouding: de voordelen zijn niet bewezen of wegen niet op tegen de ongewenste effecten. Dit wordt aangeduid en geargumenteerd in de rubriek "Plaatsbepaling". Eventueel wordt ook ter hoogte van de dosering vermeld: "Dosering -- (negatieve risico-batenverhouding, zie rubriek *"Plaatsbepaling"*)".

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

INL. 2.3. Rubriek "Indicaties (synthese van de SKP)"

In het Repertorium worden niet noodzakelijk alle indicaties vermeld die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) staan. Daarom is de rubriekstitel "Indicaties (synthese van de SKP)". Er wordt gestreefd naar een vereenvoudiging van wat in de rubriek "Indicaties" van de SKP staat.

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

In de rubriek "Indicaties" van het Repertorium worden geen indicaties vermeld die niet in de SKP staan; waar relevant worden "offlabel" indicaties vermeld in de rubriek "Plaatsbepaling" (zie Inl.2.2. Rubriek "Plaatsbepaling").

INL. 2.4. Rubriek "Contra-indicaties"

Methodologie vanaf Repertorium editie 2027

Deze methodologie werd voor alle hoofdstukken toegepast tot Repertorium 2026. **Vanaf editie 2027 wordt hoofdstuk per hoofdstuk overgegaan naar een nieuwe methodologie, over een periode van 2 jaar (zie onder).**

In de rubriek Contra-indicaties in het Repertorium worden de belangrijkste contra-indicaties vermeld. De voornaamste bronnen zijn: de SKP, alsook *British National Formulary* en *Martindale*. Voor recent geïntroduceerde geneesmiddelen baseren we ons op de belangrijkste contra-indicaties in de SKP. Het onderscheid tussen "contra-indicaties" en "bijzondere voorzorgen" (*zie Inl.2.9.*) is dikwijls moeilijk en deze informatie wordt soms verschillend

gecatalogeerd in de SKP van analoge producten.

In sommige SKP's wordt het gelijktijdig toedienen van bepaalde andere geneesmiddelen als contra-indicatie vermeld omwille van een risico van interactie. In het Repertorium worden interacties in principe niet als contra-indicatie vermeld, omdat dit door de firma's niet systematisch wordt gedaan. De methodologie rond interacties wordt vermeld in *Inl.2.8*.

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

- **Nierinsufficiëntie als contra-indicatie**
  - In de rubriek "Contra-indicaties" wordt (ernstige) nierinsufficiëntie alleen vermeld indien dit expliciet in de desbetreffende rubriek van de SKP staat.
  - Ter hoogte van de specialiteiten wordt met een symbool aangeduid of er in de SKP een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd. Wanneer er tussen de SKP van specialiteiten op basis van hetzelfde actieve bestanddeel op dit gebied verschillen bestaan, wordt het meest voorzichtige symbool gekozen.
    - Het **symbool** betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als eGFR 15 tot 30 ml/min/1,73m^2) wordt geadviseerd.
    - Het **symbool** betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie reeds wordt geadviseerd vanaf matige nierinsufficiëntie (dus vanaf een eGFR van 60 ml/min./1,73m^2 of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.
    - Bij ESRD (*End Stage Renal Disease*, gedefinieerd als eGFR lager dan 15 ml/min./1,73m^2) zijn er altijd speciale voorzorgen te nemen in verband met dosisreductie of contra-indicaties: gezien dit behoort tot de specialistische praktijk wordt dit in het Repertorium niet vermeld.
    - De symbolen worden toegekend op basis van de informatie in de SKP. Er dient opgemerkt dat in de SKP deze boodschappen wisselend en soms onduidelijk verwoord worden. Interpretatie speelt in zekere mate mee in het toekennen van de hierboven vermelde symbolen. Er is ook in vele gevallen geen overeenkomst tussen wat in de SKP vermeld wordt, en wat in allerlei bronnen daaromtrent wordt gezegd; daarenboven zijn er dikwijls discrepanties tussen bronnen onderling. **Nota**: indien in de SKP of in publicaties gewaarschuwd wordt voor een risico bij patiënten met nierinsufficiëntie, kan de redactie toch kiezen om een niersymbool toe te kennen, ook al vermeldt de SKP geen contra-indicatie of dosisvermindering bij nierinsufficiëntie.
- **Leverlijden als contra-indicatie**
  - In de rubriek "Contra-indicaties" wordt leverlijden slechts vermeld als dit expliciet in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP staat. Daarbij worden meestal de termen "leverinsufficiëntie" of "ernstige leverinsufficiëntie" gebruikt naargelang de vermelding in de SKP. Meestal is er in de SKP geen vermelding of het bij leverlijden om cirrose gaat.
  - Informatie rond cirrose als contra-indicatie, is terug te vinden in het hoofdstuk "Levercirrose" van Commentaren Medicatiebewaking (Nederland, betalend). Commentaren Medicatiebewaking baseert zich op de vrij beschikbare website *www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* waar een evaluatie per geneesmiddel(engroep) is terug te vinden (NB: de Nederlandse evaluatie is slechts voor een deel van de geneesmiddelen gebeurd). Bij geneesmiddelen die door deze bron als 'onveilig' worden beschouwd bij levercirrose, wordt dit in het Repertorium in de rubriek "Contra-indicaties" vermeld.
  - In zeldzame gevallen is een middel volgens de SKP gecontra-indiceerd bij leverlijden, maar wordt het op *www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* beoordeeld als "veilig bij levercirrose". In dat geval wordt dit **expliciet** vermeld in onze rubriek "Contra-indicaties".
- *"Risicofactoren voor QT-verlenging" als contra-indicatie*
  - Voor de in *Tabel Ib* vermelde geneesmiddelen met risico van QT-verlenging vermelden we in het Repertorium de contra-indicatie "Risicofactoren voor QT-verlenging", ook al is dit niet altijd expliciet

vermeld in de SKP. Bij het interpreteren van het QT-interval moet rekening worden gehouden met de hartslag. Daarom wordt de QTc-waarde gebruikt, dat is de waarde gecorrigeerd naar een hartslag van 60 slagen per minuut. De totstandkoming van Tabel Ib en de risicofactoren voor QT-verlenging worden besproken in *Inl.6.2.2*.

- **Zwangerschap als contra-indicatie:** bij bewezen teratogeniteit op basis van humane gegevens vermelden we zwangerschap als contra-indicatie in het Repertorium, ook al is dit niet altijd expliciet vermeld in de SKP.

Methodologie vanaf Repertorium editie 2027

Een nieuwe methodologie voor de contra-indicaties wordt vanaf oktober 2026 gefaseerd – over een periode van 2 jaar - toegepast. De hoofdstukken met de nieuwe methodologie zijn herkenbaar aan het luik "Synthese van de SKP" in de rubriek "Contra-indicaties".

Het BCFI vermeldt absolute contra-indicaties. Dit betekent dat het geneesmiddel in principe niet mag gebruikt worden in de omstandigheden of bij de patiënten vermeld in de rubriek "Contra-indicaties". Klinische situaties kunnen maken dat het geneesmiddel toch wordt gebruikt: dit valt dan onder de verantwoordelijkheid van de arts of van de apotheker als het gaat om OTC-geneesmiddelen.

Het onderscheid tussen "contra-indicaties" en "bijzondere voorzorgen" (*zie Inl.2.9.*) is dikwijls moeilijk en deze informatie wordt soms verschillend gecatalogeerd in de SKP van analoge producten.

Structurering van de rubriek "Contra-indicaties" volgens de nieuwe methodologie:

Luik Contra-indicaties > Synthese van de SKP: in dit luik worden alle contra-indicaties uit de SKP vermeld. Er wordt gestreefd naar een vereenvoudiging van de verwoording. Voor de verschillende geneesmiddelen in een klasse trachten we zoveel mogelijk de gemeenschappelijke contra-indicaties te bundelen. We volgen de *EMA-richtlijn* die stelt dat louter een gebrek aan gegevens niet leidt tot een contra-indicatie, tenzij er een duidelijke veiligheidsreden is.

Luik Contra-indicaties > Andere contra-indicaties: wanneer op basis van onderbouwde bronnen ook andere contra-indicaties dan deze vermeld in de SKP van toepassing zijn, worden deze in dit luik vermeld. Het gaat om: leverlijden, risico voor *torsades de pointes*, zwangerschap, borstvoeding, vaccinatie met levende vaccins en contra-indicaties omwille van een anticholinerg effect. Voor deze situaties zijn de SKP's vaak niet eenduidig, er wordt bijvoorbeeld in de rubriek Bijzondere voorzorgen vermeld "niet gebruiken bij …", en er zijn vaak verschillen tussen de SKP's van analoge producten.

- **Leverlijden als contra-indicatie**
  - **SKP's:** leverlijden wordt in het luik "Synthese van de SKP" als contra-indicatie vermeld als dit expliciet in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP staat. Daarbij worden meestal de termen "leverinsufficiëntie" of "ernstige leverinsufficiëntie" gebruikt naargelang de vermelding in de SKP. Meestal is er in de SKP geen vermelding of het bij leverlijden om cirrose gaat.
  - **Methodologie van het BCFI voor cirrose als contra-indicatie:**
    - Wanneer een geneesmiddel volgens de website *www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* (zie hoger) 'onveilig' is bij levercirrose maar dit wordt niet expliciet als contra-indicatie vermeld in de SKP, wordt levercirrose vermeld in het luik "Andere contra-indicaties". Als "(ernstige) leverinsufficiëntie" vermeld wordt in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP, maakt cirrose hier deel van uit.
    - In zeldzame gevallen is een middel volgens de SKP gecontra-indiceerd bij leverlijden, maar wordt het op www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl beoordeeld als "veilig bij levercirrose". In dat geval wordt dit expliciet vermeld in het luik "Synthese van de SKP".

- **Risico voor** *torsades de pointes* **als contra-indicatie**
  - **SKP's:** risico voor *torsades de pointes* wordt in het luik "Synthese van de SKP" als contra-indicatie vermeld als dit expliciet in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP staat.
  - **Methodologie van het BCFI:**
    - Het BCFI beschouwt "*Risico voor torsades de pointes*" als een contra-indicatie voor alle in Tabel Ib vermelde geneesmiddelen (*zie Inl.6.2.2.*).
    - Wanneer risico voor *torsades de pointes* niet vermeld is als contra-indicatie in de SKP, maar wél volgens onze methodologie, vermelden we "Risico voor torsades de pointes (*zie Inl.6.2.2.*)" in het luik "Andere contra-indicaties".
- **Zwangerschap en/of borstvoeding als contra-indicatie:**
  - **SKP's:** zwangerschap en/of borstvoeding wordt in het luik "Synthese van de SKP" als contra-indicatie vermeld als dit expliciet in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP staat.
  - **Methodologie van het BCFI:**
    - het BCFI beschouwt zwangerschap als contra-indicatie wanneer er volgens onze standaardbronnen (*zie Inl.2.6.*) bewezen teratogeniteit is op basis van humane gegevens. Het BCFI beschouwt borstvoeding als een contra-indicatie wanneer dit als dusdanig vermeld is in onze standaardbronnen (*zie Inl.2.6.*).
    - Wanneer zwangerschap of borstvoeding niet vermeld is als contra-indicatie in de SKP, maar wél volgens onze methodologie, vermelden we de contra-indicatie in het luik "Andere contra-indicaties" en verwijzen we naar de rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" voor meer informatie.
- **Contra-indicaties omwille van anticholinerg effect:**
  - **SKP's:** De anticholinerge contra-indicaties uit de SKP worden vermeld in het luik "Synthese van de SKP". Vaak worden echter niet alle contra-indicaties voor anticholinergica vermeld in de SKP.
  - **Methodologie van het BCFI:** als niet alle anticholinerge contra-indicaties uit onze lijst in *Inl.6.2.3.* vermeld worden in de SKP, wordt in het luik "Andere contra-indicaties" toegevoegd: "Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*)".
- **"Vaccinatie met levende vaccins" als contra-indicatie:**
  - **SKP's:** wanneer de contra-indicatie vermeld is in de SKP, vermelden we dit in het luik "Synthese van de SKP".
  - **Methodologie van het BCFI:** wanneer de contra-indicatie niet vermeld is in de SKP, vermelden we de contra-indicatie in het luik "Andere contra-indicaties". Het BCFI steunt op *Advies 9158 van de HGR* over vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten (*zie ook 12.1.* > rubriek "Bijzondere voorzorgen").

Bijkomende informatie in verband met contra-indicaties

- **Contra-indicaties van magistrale bereidingen:** voor geneesmiddelen die het Repertorium worden vermeld maar die enkel als grondstof voor magistrale bereiding beschikbaar zijn (dus geen specialiteit) vermelden we in het luik "Andere contra-indicaties" de contra-indicaties op basis van TMF, de Europese SKP, Farmacotherapeutisch Kompas, of Vidal.
- **Nierinsufficiëntie als contra-indicatie:**
  - **SKP's:** in het luik "Synthese van de SKP" wordt (ernstige) nierinsufficiëntie vermeld als dit expliciet in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP staat.
  - **Niersymbolen in het Repertorium:** Ter hoogte van de specialiteiten wordt met een symbool aangeduid of er in de SKP een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd. Wanneer er tussen de SKP van specialiteiten op basis van hetzelfde actieve bestanddeel op dit gebied verschillen bestaan, wordt het meest voorzichtige symbool gekozen.
    - Het **symbool**  betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als eGFR 15 tot 30 ml/min/1,73m^2) wordt geadviseerd.
    - Het **symbool**  betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie reeds wordt geadviseerd vanaf matige nierinsufficiëntie (dus vanaf een eGFR van 60 ml/min./1,73m^2 of lager),

of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.
    - Bij ESRD (*End Stage Renal Disease*, gedefinieerd als eGFR lager dan 15 ml/min./1,73m^2) zijn er altijd speciale voorzorgen te nemen in verband met dosisreductie of contra-indicaties: gezien dit behoort tot de specialistische praktijk wordt dit in het Repertorium niet vermeld.
    - De symbolen worden toegekend op basis van de informatie in de SKP. Er dient opgemerkt dat in de SKP deze boodschappen wisselend en soms onduidelijk verwoord worden. Interpretatie speelt in zekere mate mee in het toekennen van de hierboven vermelde symbolen. Er is ook in vele gevallen geen overeenkomst tussen wat in de SKP vermeld wordt, en wat in allerlei bronnen daaromtrent wordt gezegd; daarenboven zijn er dikwijls discrepanties tussen bronnen onderling. Nota: indien in de SKP gewaarschuwd wordt voor een risico bij patiënten met nierinsufficiëntie zonder dit te melden als contra-indicatie of dosisvermindering bij nierinsufficiëntie, kan de redactie toch kiezen om een niersymbool toe te kennen.
- **Interacties als contra-indicatie:**
    - Wanneer in de **SKP** gelijktijdig gebruik van interagerende geneesmiddelen vermeld wordt als contra-indicatie, vermelden we in het luik “Synthese van de SKP”: “Gelijktijdig gebruik van bepaalde interagerende geneesmiddelen (voor details: zie SKP)”.
    - Wanneer het gaat om interacties van geneesmiddelen met nauwe therapeutisch toxische marge of om interacties met belangrijke klinische gevolgen, geven we in de rubriek “Interacties” details over de contra-indicaties in de SKP.
- **Allergie als contra-indicatie:** in de SKP’s wordt allergie aan het actieve bestanddeel of andere bestanddelen van het geneesmiddel als contra-indicatie vermeld. In het luik “Synthese van de SKP” vermelden we systematisch de contra-indicatie “Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen”.

INL. 2.5. Rubriek “Ongewenste effecten”

Voor de algemene principes betreffende ongewenste effecten en details over een aantal ongewenste effecten, *zie Inl.6.2*.
Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?
In het Repertorium worden alleen de belangrijkste ongewenste effecten vermeld: de frequente en deze met belangrijke klinische gevolgen.

Onze **standaardbronnen voor ongewenste effecten** zijn:
- Vooral: de SKP’s en waarschuwingen van FAGG en EMA.
- Ook: *Martindale, British National Formulary* en Farmacotherapeutisch Kompas.
- In deze rubriek worden soms “signalen” van ongewenste effecten vermeld, meestal van geneesmiddelenbewakingsinstanties: *zie Inl.6.2.1.*.

Voor ongewenste effecten die niet vermeld zijn in onze standaardbronnen, wordt de referentie toegevoegd.

Het blijft zeer moeilijk binnen de ongewenste effecten een keuze te maken tussen volledigheid en overzicht.

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

INL. 2.6. Rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”

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

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?
- *In verband met zwangerschap*
    - Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met gegevens bij de mens. Hoewel gegevens over

teratogeniteit bij het dier vaak geen voorspellende waarde hebben voor de mens, vermelden we toch zeer ernstige problemen bij het dier wanneer er onvoldoende gegevens bij de mens beschikbaar zijn.
    - **De meest ernstige problemen bij de mens worden in vetjes weergegeven.**
    - We hanteren volgende criteria.
        - Bij bewezen teratogeniteit op basis van humane gegevens melden we dat gebruik tijdens de zwangerschap *gecontra-indiceerd* is, en nemen we dit ook op in de rubriek "Contra-indicaties", ook al is dit niet altijd expliciet vermeld in de SKP. In verband met zwangerschap als contra-indicatie, *zie Inl.2.4*.
        - Bij vermoeden van teratogeniteit, perinatale problemen of langetermijneffecten op basis van humane gegevens, melden we dat gebruik tijdens de zwangerschap af te raden is. De risico's voor moeder en kind moeten in dat geval grondig worden afgewogen tegenover het verwachte voordeel van de behandeling.
        - Als er geen aanwijzingen zijn voor aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind, melden we "De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Er zijn geen aanwijzingen voor aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen."
        - Als het is niet mogelijk is om een uitspraak te doen, melden we "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)."
- *In verband met borstvoeding*
    - Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met gegevens bij de mens.
    - We vermelden voor welke geneesmiddelen ongewenste effecten bij de zuigeling bewezen zijn, of waarvoor er sterke vermoedens bestaan. **De meest ernstige ongewenste effecten bij de zuigeling worden in vetjes weergegeven.** In verband met borstvoeding als contra-indicatie, *zie Inl.2.4*.
    - Als het is niet mogelijk is om een uitspraak te doen, melden we "Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar)."
- **De SKP wordt niet systematisch als primaire bron gebruikt:** dikwijls wordt hierin een defensieve houding aangenomen (bv. "niet gebruiken bij gebrek aan voldoende gegevens"). In de SKP's van de verschillende specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel worden op basis van dezelfde gegevens soms verschillende standpunten ingenomen (gaande van een absolute contra-indicatie tot "gebruik als de verwachte voordelen opwegen tegen het risico").
- Onze **standaardbronnen** zijn:
    - "Geneesmiddelengebruik rondom de zwangerschap" van "Moeders van morgen Lareb" van het *Bijwerkingencentrum Lareb* (Nederland),
    - de informatie van Le CRAT (*Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*, Frankrijk),
    - Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk (édition 12, 2021, Briggs).
    - Specifiek voor borstvoeding: LactMed, een Amerikaanse bron, wordt enkel geraadpleegd wanneer de andere bronnen geen informatie geven of wanneer er discrepanties zijn tussen de bronnen.
    - Indien een geneesmiddel niet in deze bronnen is opgenomen, omdat het niet beschikbaar is of pas recent is gecommercialiseerd, wordt de SKP als bron genomen en vermelden we tussen haakjes "SKP".
- Een rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" wordt vermeld bij alle geneesmiddelen(klassen) in het Repertorium, behalve bij de zeer gespecialiseerde geneesmiddelen.

INL. 2.7. Rubriek " Oudere patiënten" en de selecties voor het Formularium Ouderenzorg

Rubriek "Oudere patiënten"

- Sinds 2025 is in het Repertorium een nieuwe rubriek "Oudere patiënten" toegevoegd. Deze rubriek geeft

specifieke informatie over het gebruik van geneesmiddelen uit verschillende therapeutische klassen bij oudere personen. De aandacht gaat vooral naar de geneesmiddelen die het vaakst worden voorgeschreven in de eerste lijn en ook naar geneesmiddelen die bepaalde risico's met zich meebrengen voor oudere patiënten: aanpassing van de dosis bij nierinsufficiëntie, een nauwe therapeutisch-toxische marge, anticholinerge effecten, een krachtige inhibitor of inductor van CYP-enzymen,….

- Sommige minder vaak gebruikte geneesmiddelen(klassen) kregen geen specifieke beoordeling. Ook wanneer er geen rubriek "Oudere patiënten" is opgenomen bij die geneesmiddelen, blijft voorzichtigheid geboden bij gebruik ervan bij oudere patiënten.
- Wanneer een geneesmiddel opgenomen is in het Formularium Ouderenzorg (zie hieronder) vermelden we in de rubriek "Oudere patiënten" het volgende: "Het symbool 80+ ter hoogte van [*het geneesmiddel*] betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche."

Selecties voor het Formularium Ouderzorg

- Het "Formularium Ouderenzorg" is een **lijst met geneesmiddelen die geselecteerd zijn voor gebruik bij zeer oude personen**, hier willekeurig gedefinieerd als mensen ouder dan 80 jaar ("80+"). Het formularium is gericht op de behandeling van de vaakst voorkomende pathologieën in de huisartspraktijk (eerstelijnszorg).
- Een **werkgroep**, bestaande uit artsen en apothekers uit de praktijk samen met een aantal redacteurs van het BCFI, zowel Franstalige als Nederlandstalige, komt regelmatig samen om de selecties bij te werken en aan te passen op basis van nieuwe relevante publicaties, volgens een vooraf bepaald besluitvormingsproces. De geraadpleegde bronnen zijn dezelfde als die van het Repertorium (zie Inl.2.1. Onderbouwing van het Repertorium) met bijkomend 3 geriatrische tijdschriften: Age and Ageing, Journal of the American Medical Directors Association (JAMDA) en Journal of the American Geriatrics Society (JAGS).
- Wanneer een geneesmiddel geselecteerd is voor gebruik bij oudere patiënten vermelden we in de rubriek "Oudere patiënten" het volgende: "Het symbool 80+ ter hoogte van *[het geneesmiddel]* betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche."
- In het Repertorium worden de selecties aangeduid met het symbool 80+ naast de overeenkomstige specialiteiten.
- **De selectie is niet exhaustief of bindend, maar moedigt rationeel voorschrijven aan.** In het algemeen wordt slechts één geneesmiddel uit een therapeutische groep gekozen. Als er voor bepaalde vaak voorkomende pathologieën geen selectie wordt voorgesteld, dan is dat omdat de risico-batenverhouding bij ouderen als ongunstig wordt beschouwd of omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.
- De selecties zijn gebaseerd op de WHO-criteria voor goed voorschrijven:
  - werkzaamheid (zoveel mogelijk gebaseerd op studies waaraan voldoende ouderen deelnamen),
  - veiligheid,
  - afstemming op de individuele patiënt (o.a. contra-indicaties en farmaceutische vorm)
  - en kostprijs. Soms, wanneer sterke evidentie ontbreekt, wordt de selectie gemaakt op basis van consensus over goede medische praktijk.
- Specifiek voor frequent voorkomende infecties in de eerste lijn, is de selectie gebaseerd op de **BAPCOC-gids.**
- Specifiek voor vaccins neemt het Formularium ouderenzorg geen positie in, maar verwijst het naar de adviezen van de **Hoge Gezondheidsraad** met betrekking tot de doelgroep van oudere patiënten. Geen enkel vaccin in het Repertorium krijgt dus het 'symbool 80+'.
- Voor elk geselecteerd geneesmiddel is er een **geneesmiddelenfiche** beschikbaar op onze website, via het symbool 80+ naast de betrokken specialiteiten. De volledige geneesmiddelenselectie van het Formularium Ouderenzorg is te vinden op *deze pagina van onze website* (via het tabblad publicaties>Formularium Ouderenzorg). Elke fiche bevat de volgende gegevens:

- de indicaties, met eventueel bijkomende voorwaarden, waarvoor het geneesmiddel wordt geselecteerd,
- de motivatie voor die keuze,
- aandachtspunten bij het voorschrijven van dit geneesmiddel of deze geneesmiddelenklasse bij oudere patiënten:
  - specifieke doseringen, aangepast aan de leeftijd of aan een verminderde nierfunctie;
  - praktisch advies voor het innemen (of toedienen) van het middel, de deelbaarheid;
- de rubrieken ongewenste effecten, contra-indicaties, interacties en bijzondere voorzorgen: het gaat om de rubrieken van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (voor de therapeutische groep waartoe het geselecteerde geneesmiddel behoort).

- Voor meer informatie over geneesmiddelengebruik bij oudere patiënten, *zie Inl.6.6.*.

NB: Het "Formularium Ouderenzorg" werd opgestart in 2003 in het kader van een nationaal project dat wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en universiteiten verenigt, met de financiële steun van het RIZIV. Het koninklijk besluit dat de normen voor de erkenning van woonzorgcentra vastlegde (KB 24 juni 1999), bepaalt immers dat de Coördinerend en raadgevend arts (CRA) verantwoordelijk is voor het opstellen en gebruiken van een geneesmiddelenformularium. De uitwerking van dat formularium werd toevertrouwd aan de vzw Farmaka, met als inspiratiebron het "Huisartsen Geneesmiddelenformularium" van het OCMW van Gent. Sinds 2018 heeft het BCFI de opvolging van het project "Formularium Ouderenzorg" overgenomen.

INL. 2.8. Rubriek “Interacties”

Voor de algemene principes over interacties, *zie Inl.6.3.*
Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?

INL. 2.8.1. Methodologie voor de farmacodynamische interacties

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

In verband met interacties als contra-indicatie, *zie Inl.2.4.*

INL. 2.8.2. Methodologie voor de farmacokinetische interacties (tabellen CYP, P-gp)

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

- *Tabel Ic.* en *Tabel Ie.*: de substraten, de inhibitoren en de inductoren van de verschillende CYP-iso-enzymen;
- *Tabel Id.* en *Tabel Ie.*: de substraten, de inhibitoren en de inductoren van P-gp.

In *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1* worden de interacties met de vitamine K-antagonisten vermeld; het gaat daarbij zowel om farmacokinetische als om farmacodynamische interacties. Deze tabel is hoofdzakelijk gebaseerd op Stockley’s drug Interactions en de « *Standaard afhandeling VKA-interacties* » (Federatie van Nederlandse Trombosediensten en de Koninklijke Maatschappij ter bevordering der Pharmacie en de Stichting Health Base).
De CYP- en P-gp-tabellen komen tot stand via een gestandaardiseerde methodologie.

- **De substraten in de tabellen:**
  - **CYP**: substraten worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens één van de volgende bronnen worden geciteerd: (1) de tabellen in Stockley's Drug Interactions en (2) de tabellen in *Drug Interactions Flockhart Table™*.
  - **P-gp**: substraten worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens één van

de volgende bronnen worden geciteerd: (1) de tabellen in Stockley's Drug Interactions en (2) de tabel in The Top 100 Drug Interactions.
    - Voor nieuwe geneesmiddelen (met symbool ▼) en voor geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt is onze informatie gebaseerd op de SKP; interacties vermeld in de SKP worden enkel opgenomen als er evidentie is uit "in vivo"-studies, niet op basis van gegevens uit "in vitro"-studies.
- **De inhibitoren en inductoren in de tabellen:**
    - **CYP**: inhibitoren en inductoren worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens twee van de volgende bronnen worden geciteerd: (1) de tabellen in Stockley's Drug Interactions, (2) de tabel in Commentaren Medicatiebewaking, en (3) de tabellen in *Drug Interactions Flockhart Table™*.
    - **P-gp**: inhibitoren en inductoren worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens twee van de volgende bronnen worden geciteerd: (1) de tabellen in Stockley's Drug Interactions, (2) de tabel in Commentaren Medicatiebewaking, en (3) de tabel in The Top 100 Drug Interactions.
    - Voor nieuwe geneesmiddelen (met symbool ▼) en voor geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt is de informatie gebaseerd op de SKP; interacties vermeld in de SKP worden enkel opgenomen als er evidentie is uit "in vivo"-studies, niet op basis van gegevens uit "in vitro"-studies.
- Wanneer het symbool ▼ ter hoogte van de specialiteit wegvalt (dus meestal 5 jaar na commercialisering), wordt de informatie van de SKP getoetst aan de tabellen in onze bronnen (zie hoger) en de informatie in Stockley's Drug Interactions en Commentaren Medicatiebewaking. Als de interactie niet vermeld wordt in de tabellen, maar er zijn argumenten uit in-vivo onderzoek of uit farmacovigilantiestudies kan de redactie beslissen om de interactie als uitzondering te behouden.
- De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn **vetgedrukt**. Dit wil niet zeggen dat interacties met niet-vetgedrukte geneesmiddelen geen risico inhouden.
    - De **vetgedrukte substraten** betreffen een selectie van geneesmiddelen waarbij kleine doseringsschommelingen door gebruik samen met een inhibitor kunnen leiden tot ernstige ongewenste effecten: *zie Inl.6.2.* voor de betreffende geneesmiddelen.
    - De **vetgedrukte** CYP- en P-gp-inhibitoren en -inductoren zijn de geneesmiddelen die in minstens twee van onze bronnen als "potente" inhibitor of inductor worden vermeld.
- In de interactietabellen worden prodrugs aangeduid door tussen haakjes "prodrug" toe te voegen. Prodrugs zijn geneesmiddelen die moeten worden gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet om hun werking uit te oefenen. Voor CYP-gemedieerde interacties houdt dit bv. in dat een CYP-inductor leidt tot meer omzetting naar de actieve metaboliet (met mogelijk meer ongewenste effecten), en dat een CYP-inhibitor leidt tot minder omzetting naar de actieve metaboliet (mogelijk verminderd antwoord). Voorbeelden van ruim gebruikte prodrugs zijn: clopidogrel, codeïne, tamoxifen en prasugrel.

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

In verband met interacties als contra-indicatie, *zie Inl.2.4.*

Het niet vermelden in het Repertorium van een interactie betekent niet dat elk interactierisico uitgesloten is.

INL. 2.9. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"

- In deze rubriek wordt, waar relevant, bijzondere aandacht gevraagd voor specifieke doelgroepen, bv. patiënten met nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*) of met leverlijden (*zie Inl.6.1.3.*). Daarnaast worden ook specifieke maatregelen vermeld die van belang zijn voor de patiënt, bv. bloedcontroles of op te volgen klinische parameters. Het is niet altijd duidelijk of een bepaald probleem in deze rubriek of in de rubriek "Contra-indicaties" dient vermeld te

worden.
- Er gaat in deze rubriek ook specifiek aandacht naar de voorzorgen die van toepassing zijn voor kinderen en oudere patiënten.
- Er worden onderbouwende referenties geplaatst bij belangrijke voorzorgen die (nog) niet in de SKP staan.
- In dit Repertorium wordt ter hoogte van de specialiteiten aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de SKP. Voor meer uitleg, *zie Inl.2.4*.

INL. 2.10. Rubriek "Dosering" of "Toediening en dosering"

Tenzij anders vermeld, zijn de doseringen die in dit Repertorium worden gegeven, deze voor volwassenen zonder manifeste nier- of leverfunctiestoornis, en dit in afwezigheid van belangrijke interacties.
Het gaat dikwijls om de dosering die in de SKP wordt gegeven. Deze dosering wordt wel getoetst aan gegevens uit de literatuur of uit de recentste editie van het standaardwerk Martindale; daardoor zijn er soms discrepanties tussen de dosering vermeld in het Repertorium en deze in de SKP.
De gevoeligheid van de eindorganen en de dispositie van het geneesmiddel in het organisme kunnen van persoon tot persoon sterk verschillen: het gaat hier dan ook om gemiddelde doseringen die dikwijls dienen aangepast te worden in functie van de karakteristieken van de patiënt. In *Inl.6.1*. worden enkele algemene adviezen gegeven over de aanpassing van de dosering in functie van leeftijd, ziektetoestanden en genetische aanleg, en over plasmaconcentratiemonitoring.
Voor specialiteiten voorbehouden voor hospitaalgebruik of voor specialistisch gebruik, wordt geen dosering vermeld. Ook voor geneesmiddelen met een duidelijke negatieve risico-batenverhouding wordt geen dosering geven. Deze geneesmiddelen worden aangeduid en geargumenteerd in de rubriek "Plaatsbepaling". Soms wordt ter hoogte van de dosering ook vermeld: "Dosering -- (negatieve risico-batenverhouding, zie rubriek "Plaatsbepaling")".
Wanneer in deze rubriek ook informatie worden gegeven over de wijze en/of het ogenblik van toediening, is de rubriekstitel "Toediening en dosering".

INL. 2.11. De specialiteiten

INL. 2.11.1. Welke specialiteiten, medische hulpmiddelen en magistrale bereidingen worden vermeld?

In het Repertorium worden enkel middelen opgenomen die **als geneesmiddel vergund** ("geregistreerd") **en in België gecommercialiseerd** zijn. Deze gegevens worden geëxtraheerd uit de "Authentieke Bron Geneesmiddelen" (SAM, via *SAM viewer*). De als geneesmiddel vergunde en in België gecommercialiseerde homeopathische middelen (bron: SAM) worden vermeld in het hoofdstuk "Diverse Geneesmiddelen": *zie 20.3*.
Daarnaast worden ook **volgende medische hulpmiddelen** opgenomen: (1) de actieve verbandmiddelen waarvoor het RIZIV een tegemoetkoming voorziet voor patiënten met chronische wonden, en (2) de koperhoudende intra-uteriene devices (IUD's).
In de apotheek zijn ook producten beschikbaar die niet als geneesmiddel zijn vergund, zoals voedingssupplementen en cosmetische producten, maar die er soms uitzien als geneesmiddelen; deze producten worden niet vermeld in dit Repertorium. Een discussie over planten als geneesmiddel en als voedingssupplement is te lezen in *Minerva 2021;20:66-8*.
Magistrale bereidingen worden in het Repertorium enkel vermeld wanneer geen adequate specialiteit beschikbaar is. Het *Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF)* wordt in principe als bron genomen wanneer in dit Repertorium een magistrale bereiding wordt voorgesteld. Het *TMF* wordt uitgegeven door het FAGG (zie *website FAGG* voor meer info), en bevat magistrale bereidingen gevalideerd voor wat betreft bereiding en stabiliteit. Het TMF is beschikbaar *online* en in *pdf*.

INL. 2.11.2. Updating van de informatie over de specialiteiten

De specialiteiten op de website worden **minstens driemaal per maand** bijgewerkt.

Via de homepage vindt u onder de hoofding *Publicaties* > *Update geneesmiddelen* per maand:

- De nieuwe actieve bestanddelen en de voor de algemene praktijk belangrijke wijzigingen met betrekking tot nieuwe indicaties, terugbetalingen, stopzettingen van commercialisatie en kritische onbeschikbaarheden. Deze info wordt ook in de Folia opgenomen onder de rubriek "Nieuwigheden geneesmiddelen".
- In PDF de belangrijkste wijzigingen over de specialiteiten in het Repertorium.

Nota:

- Wanneer u zoekt naar een **pas gecommercialiseerde specialiteit die nog geen plaats in het Repertorium heeft gekregen**, wordt u doorverwezen naar een tijdelijke pagina waar u voor de specialiteit reeds de samenstelling, farmaceutische vorm, sterkte, prijs, wettelijk kader en terugbetalingsmodaliteiten, evenals de SKP en de bijsluiter kan raadplegen.
- Voor de informatie over onbeschikbare geneesmiddelen in het Repertorium, *zie Inl.2.11.14.*.

INL. 2.11.3. De specialiteitsnaam

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

INL. 2.11.4. Weergave "Per groepsnaam", prijsvergelijkingstabellen en codes

- In de weergave **"per groepsnaam"** (**symbool** ter hoogte van de verpakking) worden de specialiteiten gerangschikt per **VOS-groep** (VOS = voorschrijven op stofnaam). Een VOS-groep omvat de specialiteiten met hetzelfde actief bestanddeel (of combinatie van actieve bestanddelen), dezelfde sterkte, gelijkaardige farmaceutische vorm en dezelfde toedieningsweg. Indien relevant specificeren we in de donkergrijze balk van de VOS-groep de indicatie (zie bv. acetylsalicylzuur, bupropion) de frequentie van toediening (zie bv. estradiol transdermaal), de sterkte (zie bv. influenzavaccins) of samenstelling (zie bv. pneumokokkenvaccins).
- **Per VOS-groep** is een **tabel met prijsvergelijkingen van de specialiteiten** te raadplegen.
  - Door het **aanwijzen van de specialiteitsnaam** krijgt men informatie over het CTI-extended nummer, de CNK-code, de ATC-code, of het al dan niet een "grote verpakking" betreft, en of de specialiteit onderworpen is aan tarifering per eenheid voor personen in woonzorgcentra (zie ook Inl.5.). Voor info over CTI-extended, CNK en ATC, zie *verklarende woordenlijst op farmastatus.be*.
  - De vermelding **"no switch"** betekent dat overschakeling van de ene specialiteit naar de andere **tijdens de behandeling** best vermeden wordt (bv. bij geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge, *zie Inl.6.2.*). De vermelding **"no VOS"** betekent dat afgeraden wordt om het geneesmiddel op stofnaam voor te schrijven (bv. multifasische anticonceptie). Door het *hoveren* over de vermeldingen krijgt men meer informatie omtrent de reden. Over voorschrijven op stofnaam (VOS): *zie Inl.3.*
  - In aparte kolommen worden vermeld:
    - **"prijs"**: publieksprijs voor de ganse verpakking. Voor de hospitaalgeneesmiddelen gaat het om de "prijs buiten bedrijf" + 6% btw.
    - **"remgeld"**: remgeld voor personen met reguliere tegemoetkoming. Bij klikken op de pijltjes onder vorm van rechthoek () wordt het remgeld voor personen met verhoogde tegemoetkoming getoond.
    - **"index publiek"**: dit is de verhouding van de publieksprijs per eenheid (bv. per tablet) van een specialiteit ten opzichte van de prijs per eenheid van de goedkoopste specialiteit. De index is dus gelijk aan 1 voor de goedkoopste specialiteit. Bij klikken op de pijltjes onder vorm van rechthoek () wordt de **"eenheidsprijs publiek"** vermeld, dit is de prijs (in eurocent) per eenheid.
    - **"index remgeld"**: dit is de verhouding van het remgeld per eenheid (bv. per tablet) van een specialiteit ten opzichte van het remgeld per eenheid van de goedkoopste specialiteit. De index is dus gelijk aan 1 voor de goedkoopste specialiteit. Bij klikken op de pijltjes onder vorm van

rechthoek () wordt de **"eenheidsprijs remgeld"** vermeld, dit is het remgeld (in eurocent) per eenheid.

- In de **afleveromgevingen ambulant, hospitaal en ROB/RVT** wordt ook de **prijs per tariferingseenheid** in de respectievelijke afleveromgeving vermeld.

INL. 2.11.5. De firmanaam

De **firmanaam** is deze van de firma die de "vergunning voor het in de handel brengen" bezit, en die verantwoordelijk is voor de informatie. De firmanaam wordt telkens tussen haakjes bij elke specialiteitsnaam vermeld.
Indien het gaat om een buitenlandse firma wordt de Belgische verdeler of lokale vertegenwoordiger vermeld. Indien er in België geen contactpunt is, wordt de buitenlandse firma vermeld.
Indien het gaat om parallelinvoer of parallelle distributie (*zie Inl.2.11.9.*) wordt de naam van de firma vermeld die verantwoordelijk is voor de invoer resp. de distributie.

INL. 2.11.6. De samenstelling aan actieve bestanddelen en de sterkte, en "hulpstoffen met erkende werking"

De samenstelling aan actieve bestanddelen wordt voor elke specialiteit vermeld. Een Nederlandstalige vertaling van de algemene internationale benaming (*International Non-Proprietary Name* of *INN*) van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt gebruikt wanneer deze beschikbaar is (met als bron bv. het Farmacotherapeutisch Kompas).
De **sterkte van het geneesmiddel** is de hoeveelheid actief bestanddeel per eenheid. Een geneesmiddelenmolecule kan beschikbaar zijn als zout, ester of ander derivaat. Om de sterktes en doseringen van specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel correct te kunnen vergelijken, vermelden we in het Repertorium het actief bestanddeel en het zout/ester:
Hulpstoffen met erkende werking zijn hulpstoffen die bij bepaalde patiënten voorzorgsmaatregelen noodzakelijk kunnen maken (zie website *FAGG*, *website EMA* en de *EMA-lijst van hulpstoffen met erkende werking* voor meer details). Het gaat onder andere om bepaalde kleurstoffen of bewaarmiddelen, ethanol, aspartaam en gluten. Bij overschakelen van de ene specialiteit naar de andere (*zie Inl.3.*) is het nuttig de aanwezigheid van kleurstoffen of bewaarmiddelen na te gaan bij voorschrijven voor patiënten met allergische antecedenten, de aanwezigheid van aspartaam bij patiënten met fenylketonurie, de aanwezigheid van fructose, sacharose en/of sorbitol bij patiënten met congenitale fructose-intolerantie, of de aanwezigheid van gluten bij coeliakie-patiënten.
De hulpstoffen worden steeds vermeld in de SKP. In het Repertorium worden voor de vaccins de allergiserende hulpstoffen en voor de oftalmologische middelen de bewaarmiddelen vermeld ter hoogte van de specialiteiten, met een jaarlijkse update. Voor bruispreparaten wordt in de rubrieken "Bijzondere voorzorgen" gewezen op de aanwezigheid van natrium en de mogelijke problemen bij patiënten op een streng zoutarm dieet. *Zie Folia mei 2023*, met aandacht voor het signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij langdurig gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte.

INL. 2.11.7. De toedieningswegen en farmaceutische vormen

De toedieningswegen en farmaceutische vormen worden vermeld op basis van gegevens uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Het BCFI gebruikt de standaardtermen en afgeleiden uit de "*European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare*" (EDQM). De standaardtermen en hun definities kunnen geraadpleegd worden via *https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index*.
Een aantal termen die gebruikt worden in het Repertorium worden hier verduidelijkt (zie ook lijst afkortingen *in Inl.2.13.*).

- **In verband met de deelbaarheid van tabletten:**
  - De tabletten die *kwantitatief deelbaar* zijn, worden aangeduid als **tabl. (deelb. kwantit.)**: de breuklijn laat toe om de tabletten in gelijke doses te delen.
  - De tabletten die *niet kwantitatief deelbaar* zijn, worden aangeduid als **tabl. (deelb. niet kwantit.)**: de breuklijn dient enkel om de inname te vergemakkelijken. Voor deze tabletten werd ofwel geen

deelbaarheidsstudie uitgevoerd ofwel kon niet aangetoond worden dat de dosis exact kon worden gedeeld.
    - Bij een aantal tabletten vermelden we enkel **(deelb.)**. Dit betekent dat de functie van de breuklijn niet is beschreven in de SKP of bijsluiter en dat de firma ons (nog) geen informatie daarover heeft toegestuurd.
    - Er zijn apparaatjes (pillensnijders) in de handel om het delen van tabletten te vergemakkelijken.
- *Dispergeerbare* **(disp.) en oplosbare (oplosb.) tabletten** vallen in water uiteen met vorming van een suspensie, respectievelijk een oplossing. Deze tabletten kunnen evenwel meestal ook gewoon ingeslikt worden, dit in tegenstelling tot **bruistabletten (bruistabl.)** die steeds in water moeten worden opgelost.
- *Orodispergeerbare (orodisp.) tabletten* lossen snel op in de mond onder invloed van het speeksel en worden dan doorgeslikt. Door de firma's gebruikte als "Instant", "Odis" enz. vallen hieronder.
- *Buccaal, sublinguaal, gingivaal* **en** *oromucosaal:*
    - *buccale* toediening (bucc.) beoogt een systemisch effect door toediening in de buccale holte tussen tandvlees en wang;
    - *sublinguale* toediening (subling.) beoogt een systemisch effect door toediening onder de tong;
    - *gingivale* toediening (gingiv.) beoogt een lokaal effect door toediening t.h.v. het tandvlees;
    - *oromucosale toediening (oromuc.)* beoogt een lokaal of systemisch effect door toediening ter hoogte van het mondslijmvlies. De term *oromucosaal* wordt slechts gebruikt indien meer specifieke termen (zoals bv. sublinguaal, gingivaal, buccaal) niet van toepassing zijn, en het geen klassieke orale toediening (met inslikken) betreft.
- *Filmomhulde* **(filmomh.) en** *omhulde* **(omh.) tabl.** zijn tabletten zonder gewijzigde afgifte waarvan de omhulling het doorslikken vergemakkelijkt. Bij filmomhulde tabletten is een dunne polymeerfilm aanwezig, bij omhulde tabletten een dikkere *coating* met suiker of was. Deze termen mogen niet verward worden met de aanduiding *maagsapresistent* **(***maagsapresist.***)**: deze laatste term wordt gebruikt om galenische vormen aan te duiden die voorkomen dat het werkzame bestanddeel vrijkomt in de maag en wordt afgebroken in het maagsap; de vrijstelling uit maagsapresistente tabletten is vertraagd en gebeurt in de dunnedarm.
- *Verlengde* **(verl.) en** *gereguleerde* **(geregul.) afgifte** zijn specificaties bij bepaalde farmaceutische vormen (o.a. vaste orale vormen, oogdruppels en injecteerbare vormen). Deze termen worden gebruikt om een gewijzigde afgifte van het actieve bestanddeel aan te duiden. In het Repertorium worden de termen gebruikt in de SKP overgenomen. *Verlengde afgifte* betekent volgens de EDQM-definitie dat het actieve bestanddeel trager wordt vrijgegeven dan normaal. *Gereguleerde afgifte* daarentegen is een meer algemene aanduiding die wordt gebruikt voor een verandering in snelheid, plaats of tijdstip van afgifte van het actieve bestanddeel; deze term wordt enkel gebruikt wanneer de meer specifieke termen *maagsapresistent* of *verlengde afgifte* niet van toepassing zijn.
- In verband met **transdermale pleisters**: het is belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de SKP goed te volgen. Bij verkeerd gebruik van bv. opioïdpleisters werden ernstige ongewenste effecten beschreven (*zie Repertorium 8.3.* > Bijzondere voorzorgen). Tenzij anders vermeld in de SKP mogen de pleisters niet verknipt worden om de dosis te verlagen. Verknippen kan het systeem van afgifte van het geneesmiddel aantasten en kan leiden tot over- of onderdosering. **Reservoir-pleisters** mogen nooit geknipt worden. Voor de huidige **matrix-pleisters** (alle fentanyl en buprenorfine pleisters in België) is verknippen waarschijnlijk geen probleem maar blijft dit onduidelijk en offlabel. Beschadigde pleisters mogen niet gebruikt worden. *Zie ook Folia september 2012* en *Folia december 2019*.

INL. 2.11.8. Vermelding "Verdovend middel" en "gelijkgesteld aan de verdovende middelen"

De vermelding "**verdovend middel**" wordt gebruikt voor specialiteiten onderworpen aan de reglementering van de verdovingsmiddelen. De vermelding "**gelijkgesteld aan de verdovende middelen**" wordt gebruikt wanneer een reglementering gelijkaardig aan deze van de verdovingsmiddelen van kracht is. Voor de specialiteiten met vermelding "verdovend middel" of "gelijkgesteld aan de verdovende middelen" moeten op het niet-elektronisch

voorschrift de sterkte en het volume of aantal gebruikseenheden voluit geschreven worden. Deze verplichting is niet van toepassing voor het elektronisch voorschrift.

INL. 2.11.9. De termen “parallelinvoer” en “parallelle distributie”

Een aantal geneesmiddelen wordt in België door verschillende firma's verdeeld onder dezelfde benaming. Deze praktijk is toegelaten als gevolg van het vrije verkeer van goederen op Europees niveau. De termen **“parallelinvoer”** (*zie website FAGG*) en **“parallelle distributie”** (*zie website EMA*) worden vermeld ter hoogte van deze specialiteiten.
Het onderscheid tussen parallelinvoer en parallelle distributie ligt enkel in de procedure die werd toegepast voor het verlenen van de “vergunning voor het in de handel brengen”:

- voor parallelinvoer: een nationale vergunning afgeleverd door de bevoegde autoriteit in het land van herkomst;
- voor parallelle distributie: een Europese vergunning afgeleverd door de Europese Commissie.

INL. 2.11.10. Vermelding “weesgeneesmiddel”

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

INL. 2.11.11. Doping in de sport

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

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

INL. 2.11.12. Pletten van tabletten en openen van capsules

Bij patiënten die via een sonde gevoed worden en bij patiënten met slikproblemen kan het noodzakelijk zijn het **geneesmiddel te pletten.** Pletten kan echter een invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel. Daarom mogen bijvoorbeeld geneesmiddelen met verlengde afgifte niet geplet worden: de totale hoeveelheid geneesmiddel zou op deze manier in één keer vrijkomen (dose-dumping), met verhoogd risico op ongewenste effecten, zeker voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.

Meer informatie over problemen die kunnen optreden bij het pletten van een geneesmiddel, is soms te vinden in de SKP.

Concrete adviezen per product zijn te vinden in de pletfiches op *https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches* (initiatief van de *Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers*).

In de pletfiches voor specialiteiten onder vorm van capsules wordt vermeld **of de capsules mogen worden geopend** en of de inhoud al dan niet pletbaar is. Het openen en verdelen van de inhoud is soms noodzakelijk voor het maken van een magistrale bereiding, bv. in het kader van afbouw. Dit blijft zeker voor capsules met micropellets (bv. venlafaxine capsules verlengde afgifte) een risicovolle handeling (tellen van de korrels, intact houden van de korrels), en extra voorzorgsmaatregelen zijn in dat geval noodzakelijk (*zie ook Folia januari 2024* over afbouw van antidepressiva).

Zie ook *Problematiek pletmedicatie* » op de website van de Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers.

INL. 2.11.13. De SKP's en bijsluiters raadplegen

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

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

De toegang tot de SKP's en bijsluiters voor het publiek komt tot stand door een samenwerking met het FAGG.

INL. 2.11.14. Onbeschikbare geneesmiddelen

Zie ook het artikel **« Onbeschikbare geneesmiddelen: welke info op de BCFI-website ? »** in *Folia oktober 2025* voor details, hier worden de belangrijkste punten vermeld.

- De informatie op de BCFI-website over onbeschikbaarheid en stopzetting van commercialisatie van (verpakkingen van) geneesmiddelenspecialiteiten is gebaseerd op de gegevens van het **FAGG**.
- **Tijdelijk onbeschikbare geneesmiddelen (d.w.z. met vermoedelijke duur van 14 dagen of langer)** : op onze website worden de verpakkingen waarvoor de vergunninghouder een "tijdelijke onbeschikbaarheid" heeft gemeld aan het FAGG, weergegeven in gegrijsde tekst en aangeduid met het symbool . Bij het hoveren over het symbool vind je in een pop-upvenster volgende informatie (bron: FAGG):

- de datum sinds wanneer onbeschikbaar,
- de datum van vermoedelijke terugkeer,
- de reden voor de onbeschikbaarheid, en
- ofwel de impact voor de praktijk (bv. de vermelding dat alternatieve verpakkingen beschikbaar zijn), ofwel, indien van toepassing, extra informatie: vermelding of het geneesmiddel na invoer wordt terugbetaald (*zie Inl.2.11.15.*) of vermelding van de aanbevelingen van de *Task Force*.

- **Definitief onbeschikbare geneesmiddelen:** voor verpakkingen of specialiteiten die definitief zijn stopgezet blijft er nog gedurende minstens 1 jaar informatie in het Repertorium. Voor informatie over geneesmiddelen die langer dan 1 jaar geleden zijn stopgezet, kan het *archief van de pdf-versies van het Repertorium* worden geraadpleegd.
- Wanneer de tijdelijke onbeschikbaarheid of definitieve stopzetting van de commercialisatie **een belangrijke impact** heeft (geen alternatieven beschikbaar), wordt dit gemeld in de rubriek "Update geneesmiddelen" onder de hoofding "Publicaties" op de homepage en in de rubriek "Nieuwigheden geneesmiddelen" in de Folia.
- Een geneesmiddel dat in België niet (meer) of tijdelijk onbeschikbaar is, mag ingevoerd worden uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*).
- De apotheker mag een tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel (symbool op onze website) substitueren zonder voorafgaand de arts te contacteren, tenzij het geneesmiddel de vermelding "no VOS" of "no switch" heeft (zie "Substitutie" in *Inl.3.*).

INL. 2.11.15. Invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn

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

Invoer kan gebeuren door de apotheker, door de firma of door een groothandelaar.

INL. 2.11.15.1. Invoer door de apotheker

Een geneesmiddel kan door de apotheker ingevoerd worden, met specifieke procedures voor de arts en de apotheker.

- **Procedure voor de arts**
  - De voorschrijver moet **een voorschrift op naam** van de patiënt opstellen en verklaren dat de patiënt niet adequaat kan behandeld worden met de in België beschikbare geneesmiddelen. Dit moet via een apart document **de Artsenverklaring**. Voor details, *zie Folia oktober 2025*.
- **Procedure voor de apotheker**
  - De apotheker mag de buitenlandse specialiteit (die in dat land vergund is) slechts afleveren indien hij beschikt over het voorschrift en de artsenverklaring. De artsenverklaring moet tien jaar worden bewaard. Voor details, *zie Folia oktober 2025*.

In sommige gevallen is terugbetaling van de ingevoerde specialiteit mogelijk, op basis van het KB "Compensatie" (*zie Inl.2.11.15.3.*).

INL. 2.11.15.2. Invoer door de firma of door een groothandelaar

- **Invoer door de firma:**
  - In geval van 'kritieke' tijdelijke onbeschikbaarheid van een in België vergund geneesmiddel, kan het FAGG aan de firma (vergunninghouder) een "derogatie" toestaan om hetzelfde middel in te voeren uit het buitenland en in de handel te brengen. De geneesmiddelen waarvoor de firma een "derogatie" heeft verkregen, worden in het Repertorium niet aangeduid als onbeschikbaar, maar ze hebben wel het symbool ter hoogte van de verpakking.
  - De arts stelt het voorschrift zoals gebruikelijk op.

- Indien het FAGG een “derogatie” toekent aan de firma, zijn de prijs en de vergoedingsmodaliteiten van de ingevoerde specialiteit dezelfde als voor de onbeschikbare Belgische specialiteit. De firma staat steeds in voor de transportkosten.
- Voor meer details, *zie Folia oktober 2025*.

- **Invoer door een groothandelaar:**
  - Groothandelaars kunnen in het geval van een ‘kritieke’ tijdelijke onbeschikbaarheid - onder bepaalde voorwaarden – een alternatief geneesmiddel dat niet in België vergund is, invoeren uit het buitenland en verdelen (toepassing van het KB “Special Needs”, info via *website FAGG*). Het betreffende geneesmiddel wordt in het Repertorium niet aangeduid als onbeschikbaar, maar heeft wel het symbool ⏸ ter hoogte van de verpakking.
  - De arts stelt het voorschrift zoals gebruikelijk op, maar de verpakkingsgrootte van de ingevoerde specialiteit kan groter zijn. In dat geval moet de arts een voorschrift opstellen voor de correcte (ingevoerde) verpakkingsgrootte.
  - In sommige gevallen is terugbetaling van de ingevoerde specialiteit mogelijk, op basis van het KB “Compensatie” (*zie Inl.2.11.15.3.*).
  - Voor meer details, *zie Folia oktober 2025*.

INL. 2.11.15.3. Kostprijs en terugbetaling van geneesmiddelen ingevoerd door de apotheker of de groothandelaar

- Wanneer een geneesmiddel wordt ingevoerd uit het buitenland door een apotheker of een groothandelaar is de kostprijs meestal hoger voor de patiënt (importkosten gedragen door de patiënt, en geen terugbetaling).
- **Sinds 1 januari 2025** betaalt de patiënt voor sommige geneesmiddelen die worden ingevoerd uit het buitenland enkel het remgeld (« **KB compensatie** »: meer informatie via *website RIZIV*). Het gaat om tijdelijke tekorten van geneesmiddelen die door het FAGG worden aangeduid als “kritiek” **EN** waarvoor de ingevoerde verpakkingen worden terugbetaald door het RIZIV. Voor de geneesmiddelen waarvoor het “KB Compensatie” van toepassing is, verschijnt op onze website bij hoveren over de symbolen ⏳ of ⏸ de informatie : « *Compensatie van de meerkost is mogelijk na invoer door …* », met vermelding van de specifieke CNK-code (belangrijk voor de apotheker). Voor meer details, *zie Folia oktober 2025*
- **Nota: het “KB compensatie” mag niet verward worden met “Hoofdstuk IVbis”** : Hoofdstuk IVbis” groepeert specialiteiten voor specialistisch gebruik die in België niet vergund zijn en waarvoor er in België geen vergund alternatief beschikbaar is. De specialiteiten in hoofdstuk IVbis zijn terugbetaalbaar na invoer door de apotheker. De terugbetaling gebeurt enkel onder bepaalde voorwaarden, na akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling. Een actuele versie van de lijst kan geraadpleegd worden via de *website van het RIZIV*. Voor meer details over hoofdstuk IVbis, *klik hier*.

INL. 2.11.16. Vermelding van de kostprijs in het Repertorium

Voor de geneesmiddelen met **publieksprijs**: de maximale publieksprijs zoals bepaald door de FOD Economie wordt vermeld.

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

INL. 2.11.17. De afleveromgevingen “publiek”, “hospitaal”, “ambulant” en “ROB/RVT"

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

“afleveromgevingen”:

- **“publiek” (P)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing in de publieke officina. Voor de specialiteiten H.G.* worden in deze afleveromgeving alleen de kleinste verpakkingen vermeld en kunnen geen terugbetalingsmodaliteiten worden geraadpleegd.
- **“hospitaal (ZH)" (H)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing op gehospitaliseerde patiënten. Voor de specialiteiten H.G.* worden alle verpakkingen vermeld en kunnen de terugbetalingsvoorwaarden worden geraadpleegd.
- **“ambulant (ZH)” (A)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing voor ambulante zorg in het ziekenhuis. Voor de specialiteiten H.G.* worden alle verpakkingen vermeld en kunnen de terugbetalingsvoorwaarden worden geraadpleegd.
- **“ROB/RVT"** (R)**: voor de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten van toepassing voor ouderen in een woonzorgcentrum. Voor de specialiteiten H.G.* worden alle verpakkingen vermeld. [**: De vooral vroeger gebruikte termen ROB en RVT betekenen “Rustoord voor bejaarden” resp. “Rust- en verzorgingstehuis”].

*in verband met H.G., *zie Inl.2.11.18.*.

INL. 2.11.18. Vermelding “H.G.” (hospitaalgebruik)

“**H.G.**” (hospitaalgebruik) betekent dat de specialiteit geen publieksprijs heeft en in principe alleen in het ziekenhuis wordt gebruikt.
De meeste van deze geneesmiddelen mogen enkel afgeleverd worden via een ziekenhuisapotheek. De vermelding H.G. geeft geen aanduiding of de specialiteit al dan niet in een publieke officina kan afgeleverd worden.
Welke verpakkingen van de specialiteiten H.G. worden vermeld op onze website?

- Afleveromgeving “publiek”: alleen de kleinste verpakking.
- Afleveromgevingen “hospitaal (ZH)”, ambulant (ZH) en ROB/RVT: alle verpakkingen.

Hoe de terugbetalingsmodaliteiten van de specialiteiten H.G. op onze website consulteren?
Selecteer de afleveromgevingen “hospitaal (ZH)” of “ambulant (ZH)”.
In verband met de “afleveromgevingen”, *zie Inl.2.11.17.*

INL. 2.11.19. De terugbetalingscategorieën en terugbetalingsvoorwaarden in het Repertorium

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

- Er bestaan voor specialiteiten 7 terugbetalingscategorieën: A, B, C, Cs , Cx, Fa en Fb. In de hoofdstukken van het Repertorium worden om typografische redenen de kleine letters a, b, c gebruikt. Voor meer uitleg over de terugbetalingscategorieën, *zie Inl.5.*
- Voor de geneesmiddelen voor hospitaalgebruik, (“H.G.”) wordt de terugbetalingscategorie enkel vermeld in de afleveromgevingen “ziekenhuis (ZH)” en “ambulant (ZH)” (*zie Inl.2.11.17.*).
- De terugbetalingscategorieën Fa en Fb worden voorlopig alleen in ziekenhuismilieu gebruikt en worden in het Repertorium enkel vermeld in de afleveromgevingen “ziekenhuis (ZH)” en “ambulant (ZH)” (*zie Inl.2.11.17.*).

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

- voorafgegaan zijn door het **teken** ▶: terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. slechts na akkoord van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling (*a priori* controle). **Nota**: voor sommige specialiteiten met ▶ kan toch terugbetaling gebeuren zonder voorafgaand akkoord (de zogenaamde “derdebetalersregeling”): voor deze specialiteiten wordt in de terugbetalingscriteria vermeld wat de arts op het voorschrift moet vermelden (bijvoorbeeld “derdebetalersregeling van toepassing”, “zorgtraject nierinsufficiëntie”...). Voor sommige specialiteiten is de derdebetalersregeling automatisch van toepassing, tenzij de arts aangeeft dat er geen terugbetaling mag gebeuren.

- gevolgd zijn door het **teken** ◀ : terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend arts, maar met mogelijkheid van *a posteriori* controle. Voor de specialiteiten in hoofdstuk II is de derdebetalersregeling automatisch van toepassing, tenzij de arts aangeeft dat er geen terugbetaling mag gebeuren.
- vervangen of voorafgegaan zijn door de **letter J** of **de letters aJ**, belangrijk voor anticonceptiva en de noodpil: :
  - Voor anticonceptiva:
    - De letter J betekent dat er speciale tegemoetkoming (met een bedrag van maximum 3 euro per maand) is in de prijs bij personen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij personen die in aanmerking komen voor *"verhoogde tegemoetkoming"*. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
    - De letters aJ betekenen dat het anticonceptivum gratis is bij personen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij personen die in aanmerking komen voor *"verhoogde tegemoetkoming"*. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
  - Voor de noodpil (vroeger *morning after pill* genoemd):
    - De letter J betekent dat er speciale tegemoetkoming (met een bedrag van maximum 9 euro per doosje) is bij alle personen, ongeacht de leeftijd. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
    - De letters aJ betekenen dat de specialiteit gratis is bij alle personen, ongeacht de leeftijd. Voor meer details, zie *website RIZIV*.
- vervangen zijn door de **letter h of** ▸h : dit betekent dat de specialiteit enkel wordt terugbetaald in ziekenhuismilieu (gehospitaliseerde patiënten of patiënten met ambulante zorg in het ziekenhuis).
- vervangen zijn door ▸Chr, belangrijk voor actieve verbandmiddelen: dit betekent dat er een tegemoetkoming van 40% is – onder voorwaarden – in de prijs van actieve verbandmiddelen voor patiënten met chronische wonden. Voor meer details *zie Website RIZIV*.

Terugbetalingsvoorwaarden in het Repertorium

- Door aanklikken van het symbool ▶ of ◀ kunnen de terugbetalingsvoorwaarden vastgelegd door het RIZIV voor de geneesmiddelen terugbetaald in hoofdstuk II, IV of VIII opgeroepen worden. Men vindt op hetzelfde scherm een link naar het (de) reglementair(e) aanvraagformulier(en) voor terugbetaling, voor zoverre dit voorzien is door het RIZIV.
- Om de terugbetalingsvoorwaarden van de H.G. geneesmiddelen te raadplegen: ga naar de afleveromgevingen "hospitaal (ZH)" of "ambulant" (*zie Inl.2.11.17.*).
- Nota: De meeste medische softwarepakketten laten toe om hoofdstuk IV- en hoofdstuk VIII-aanvragen elektronisch in te dienen via CIVARS of geïntegreerd in hun eigen artsen-softwarepakket; voor de meeste farmaceutische specialiteiten die uitsluitend vergoedbaar zijn in ziekenhuismilieu geldt zelfs een verplichte elektronische aanvraagprocedure.

INL. 2.12. Symbolen gebruikt ter hoogte van de specialiteiten in het Repertorium

De symbolen gebruikt ter hoogte van de specialiteiten in het Repertorium zijn de volgende.

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

℞ Medisch voorschrift vereist

(℞) Medisch voorschrift of "op schriftelijke aanvraag van de patiënt"

Terugbetaling

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

▶ Terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. slechts na akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling (*a priori* controle). **Nota**: voor sommige specialiteiten met symbool ▶ kan toch terugbetaling gebeuren zonder voorafgaand akkoord (de zogenaamde "derdebetalersregeling"): *zie Inl.2.11.19.*.

◀Terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling, maar met *a posteriori* controle (*zie Inl.2.11.19.*).

J en aJ Speciale tegemoetkoming van het RIZIV voor de anticonceptiva en de noodpil (*zie Inl.2.11.19.*)

h en ▸h Terugbetaling slechts in ziekenhuismilieu (gehospitaliseerde patiënten of patiënten met ambulante zorg in het ziekenhuis) (*zie Inl.2.11.19.*)

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

▸ChrTegemoetkoming van het RIZIV – onder voorwaarden - in de prijs van actieve verbandmiddelen voor patiënten met chronische wonden (zie *Website RIZIV*).

Terugbetaald geneesmiddel met statuut "goedkoop" (voor meer uitleg *zie Inl.5.*)

€ Terugbetaald geneesmiddel dat niet het statuut "goedkoop" heeft (voor meer uitleg *zie Inl.5.*)

Geneesmiddelenbewaking

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

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

Doping

Ⓓ Product vallend onder de WADA-lijst van verboden substanties in de sport (voor meer uitleg *zie Inl.2.11.11.*)

ⓓ Product dat niet verboden is, maar dat bij dopingcontrole een positief resultaat kan geven (voor meer uitleg *zie Inl.2.11.11.*)

Nierinsufficiëntie

Dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (voor meer uitleg *zie Inl.2.4.*)

Dosisreductie of contra-indicatie reeds bij matige nierinsufficiëntie (voor meer uitleg *zie Inl.2.4.*)

Onbeschikbaarheden

Tijdelijk onbeschikbaar (voor meer uitleg *zie Inl.2.11.14.*)

II Invoer door de firma ("derogatie") of groothandelaar (*zie Inl.2.11.15.*).

SKP en bijsluiter

Link naar de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). In hetzelfde document ook de bijsluiter voor het publiek voor de "centraal vergunde" geneesmiddelen. *Zie Inl.2.11.13.*

Link naar de bijsluiter voor het publiek (enkel voor de nationaal vergunde geneesmiddelen en de geneesmiddelen vergund via de decentrale/wederzijdse-erkenning procedure). *Zie Inl.2.11.13.*

Varia

link naar weergave per groepsnaam / prijzen vergelijken (*zie Inl.2.11.4.*)

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

INL. 2.13. Afkortingen gebruikt in de publicaties van het BCFI

We vermelden de afkortingen gebruikt in de publicaties van het BCFI. Een aantal termen worden uitgelegd in *Inl.2.11.7.*

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

gastr. = *gastrisch*	p.d. = *per dag*
gastro-ent. = *gastro-enteraal*	pdr. = *poeder*
geïmpr. = *geïmpregneerd*	p.neur. = *perineuraal*
geregul. = *gereguleerd*	p.odont. = *peri-odontaal*
gingiv. = *gingivaal*	ppm = *deeltjes per miljoen*
glob. = *globule*	rect. = *rectaal*
gran. = *granulaat*	s.c. = *subcutaan*
H.G. = *hospitaalgebruik*	s.conj. = *subconjunctivaal*
i.arter. = *intra-arterieel*	SKP = *Samenvatting van de Kenmerken van het Product*
i.artic. = *intra-articulair*	s.mucos. = *submucosaal*
i.burs. = *intra-bursaal*	solv. = *solvent*
i.camer. = *intracameraal*	SQ-Bet = *eenheid specifiek voor het allergeenextract Itulazax®*
i.card. = *intracardiaal*	SQ-HDM = *eenheid specifiek voor het allergeenextract Acarizax®*
i.cavern. = *intracaverneus*	SQ-T = *eenheid specifiek voor het allergeenextract Grazax®*
i.cistern. = *intracisternaal*	SQ-U = *eenheid specifiek voor het allergeenextract Alutard SQ®*
i.derm. = *intradermaal*	s.retin. = *subretinaal*
i.gland. = *intraglandulair*	subling. = *sublinguaal*
i.laes. = *intralaesionaal*	susp. = *suspensie*
i.m. = *intramusculair*	tabl. = *tablet*
inf. = *infusie*	TE = *tuberculine eenheid* (in de prijsvergelijkingstabellen betekent TE = tariferingseenheid)
infiltr. = *infiltratie*	TMF = Therapeutisch Magistraal Formularium
inhal. = *inhalatie*	transderm. = *transdermaal*
inj. = *injectie*	urethr. = *urethraal*
instill. = *instillatie*	vag. = *vaginaal*
i.ocul. = *intra-oculair*	verl. = *verlengde*
i.oss. = *intra-ossaal*	vg = *vectorgenoom*
i.perit. = *intraperitoneaal*	vloeist. = *vloeistof*
i.pleur. = *intrapleuraal*	voorgev. = *voorgevulde*
i.putam. = *intraputaminaal*	vrijst. = *vrijstelling*

INL. 3. Generieken, biosimilars, VOS en substitutie

- De term **"generisch geneesmiddel"** is voor België wettelijk duidelijk omschreven. Een generisch geneesmiddel moet (1) hetzelfde actieve bestanddeel en dezelfde sterkte per eenheid bevatten als het referentiemiddel (d.w.z. chemisch equivalent zijn), (2) dezelfde farmaceutische vorm en toedieningsweg hebben, en (3) een gelijkwaardige biologische beschikbaarheid (d.w.z. hetzelfde plasmaconcentratie-tijdsprofiel) hebben als deze van het referentiemiddel (d.w.z. dat ze bio-equivalent zijn). Bio-equivalentie betekent in principe therapeutische equivalentie. *Zie ook Folia april 2012*.
- Een **biosimilar** is een biologisch geneesmiddel waarvan aangetoond is dat het "therapeutisch gelijkwaardig" is aan een biologisch referentieproduct. De klassieke benadering zoals voor generische geneesmiddelen waarbij therapeutische equivalentie enkel wordt aangetoond door middel van bio-equivalentiestudies, volstaat niet voor biosimilars. Het aantonen van therapeutische gelijkwaardigheid tussen een biosimilar en zijn referentieproduct berust op bijkomende klinische direct vergelijkende gegevens die tonen dat de farmacokinetiek, farmacodynamiek, werkzaamheid en veiligheid van de twee producten gelijk zijn. Biologische geneesmiddelen hebben doorgaans een complexere structuur dan chemisch gesynthetiseerde moleculen, en een zekere variabiliteit van de structuur van het actieve bestanddeel is mogelijk. Voor biosimilars gelden dezelfde eisen inzake geneesmiddelenbewaking als voor de biologische geneesmiddelen in het algemeen, met immunogeniteit als aandachtspunt [*zie Folia april 2014*].
- **Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere**
  - Originele specialiteiten en generieken met hetzelfde actieve bestanddeel en met dezelfde sterkte en farmaceutische vorm, zijn meestal zonder problemen onderling uitwisselbaar (van originele specialiteit naar generiek of omgekeerd, of van ene generiek naar andere generiek). Overschakelen kan echter bij patiënten op chronische medicatie tot verwarring leiden omwille van de andere benaming, kleur of smaak. Bij het overschakelen van de ene specialiteit naar de andere hebben de arts en de apotheker een belangrijke rol in het informeren en opvolgen van de patiënt om een correcte inname te garanderen. Zo kan vermeden worden dat de patiënt bijvoorbeeld eenzelfde geneesmiddel tweemaal inneemt onder verschillende benamingen.
  - **Er zijn situaties waarbij overschakelen van de ene specialiteit naar de andere tijdens een chronische behandeling beter niet gebeurt of zeer voorzichtig moet gebeuren**. Het FAGG raadt voor volgende geneesmiddelen af om tijdens de behandeling zomaar over te schakelen van de ene specialiteit naar de andere: geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge (*zie Inl.6.2.*), oncologische geneesmiddelen, anti-epileptica, transdermale preparaten, producten voor lokale toepassing, inhalatiegeneesmiddelen, orale anticonceptiva, mesalazine [zie *https://www.fagg.be/sites/default/files/NOTA_VOS_2023_DEF.pdf* (07/07/2023)]. Deze specialiteiten hebben de vermelding "no switch" ter hoogte van de groepsnaam.
  - **Ook hulpstoffen (bv. bepaalde kleurstoffen of bewaarmiddelen, ethanol, aspartaam, gluten) kunnen een probleem stellen bij het overschakelen: het gaat om de zogenaamde "hulpstoffen met erkende werking"**: *zie Inl.2.11.6.*
  - Het EMA stelt dat een biosimilar uitwisselbaar is met zowel het referentieproduct als met een andere biosimilar van hetzelfde referentieproduct (*EMA, 19/09/2022*). Biosimilars van eenzelfde referentieproduct zijn niet direct met elkaar vergeleken, waardoor waakzaamheid in verband met ongewenste immunogeniciteit geboden blijft [*Geneesmiddelenbulletin 2022;56:101-4*].
  - Het FAGG vraagt om ongewenste effecten die optreden bij overschakelen (van originele specialiteit naar generiek/biosimilar of omgekeerd, of van generiek/biosimilar naar andere generiek/biosimilar), te melden: *zie Inl.6.2.1.*
- **Voorschrijven op stofnaam (VOS)**
  - **Wat moet vermeld worden op een VOS-voorschrift?** Naast de gebruikelijke administratieve gegevens, ook: de stofnaam ("Algemene Internationale Benaming") van het actieve bestanddeel of de actieve bestanddelen, de farmaceutische vorm of toedieningsweg, de sterkte, de dagdosis en de

behandelingsduur in weken en/of dagen (met een maximum van 3 maanden) [*www.riziv.fgov.be*].

- De **VOS-nota met voorschrijfregels** (07/07/2023) is beschikbaar via de *FAGG-website*. De nota bevat onder andere de lijst van geneesmiddelen waarvoor het FAGG voorschrijven op stofnaam afraadt ("no VOS") en de lijst van geneesmiddelen waarvoor overschakeling van de ene specialiteit naar de andere best vermeden wordt ("no switch"). De vermeldingen "no VOS" en "no switch" worden in het Repertorium, waar van toepassing, vermeld in de prijsvergelijkingstabellen (weergave "per groepsnaam").
- De apotheker moet voor voorschriften op stofnaam, een specialiteit afleveren die behoort tot de "goedkoopste" geneesmiddelen (*zie Inl.5.7.*).
- In verband met VOS, zie ook *website FAGG (Voorschrijven op stofnaam (VOS) en substitutie)* en *website RIZIV (Voorschrijven op stofnaam: regels voor de apotheker voor het uitvoeren van het voorschrift)*.

- **Substitutie** betekent dat de apotheker het voorgeschreven geneesmiddel substitueert door een ander geneesmiddel met eenzelfde werkzaam bestanddeel of combinatie van werkzame bestanddelen, eenzelfde sterkte, eenzelfde toedieningsweg en eenzelfde toedieningsfrequentie. In België is dit slechts voor twee specifieke situaties wettelijk geregeld:
  - **Substitutie in geval van voorschrift voor antibiotica/antimycotica voor acute behandeling:** de apotheker moet een specialiteit afleveren die behoort tot de "goedkoopste" geneesmiddelen (*zie Inl.5.7.*). Substitutie is **niet** toegelaten als de voorschrijver op het voorschrift een allergie aan een hulpstof met erkende werking of "niet-substitueerbaar wegens therapeutisch bezwaar" heeft vermeld. De redenen voor dit therapeutisch bezwaar moeten worden vermeld in het patiëntendossier. Zie ook *Website FAGG*.
  - **Substitutie in geval van tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel** (symbool in het Repertorium): De apotheker mag een tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel substitueren zonder voorafgaand akkoord van de voorschrijver. **Let wel**, voor de geneesmiddelen die als **"no switch" of "no VOS"** worden aangeduid op onze website, moet de apotheker het **akkoord van de voorschrijver** hebben en is opvolging door de arts noodzakelijk. Om te weten of een geneesmiddel "no switch" of "no VOS" is, zie weergave "per groepsnaam" (symbool).

INL. 4. Het voorschrift

Zonder bijkomende vermelding van de voorschrijver is een voorschrift 3 maanden geldig na de voorschrijfdatum, zowel voor uitvoerbaarheid als voor terugbetaling. Dit geldt zowel voor elektronische als voor papieren voorschriften. De voorschrijver kan door het vermelden van een "einddatum van de uitvoerbaarheid" in het daarvoor voorziene veld op het voorschrift een kortere of langere geldigheidstermijn bepalen, maar de einddatum kan nooit later zijn dan 1 jaar na de voorschrijfdatum [*zie Folia oktober 2019*].
Er wordt slechts 1 verpakking van een specialiteit terugbetaald per voorschrift (uitzonderingen: insuline, pancreasenzymen…). In geval van een geldig VOS-voorschrift (*zie Inl.3.*) mogen echter wel verschillende verpakkingen terugbetaald worden per voorschrift, voor zover het totaal aantal eenheden de vermelde behandelingsduur (maximum 3 maanden) niet overschrijdt.

INL. 5. Terugbetalingsmodaliteiten

INL. 5.1. Terugbetalingscategorieën

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

- Categorie A omvat "de levensnoodzakelijke specialiteiten". Sinds 1 januari 2026 betaalt de patiënt voor deze specialiteiten afgeleverd in een openbare apotheek een eigen bijdrage ("solidaire bijdrage") van €1 (verzekerde met verhoogde tegemoetkoming) of €2 (gewoon verzekerde). Voorheen werden de specialiteiten in categorie A volledig terugbetaald. *Zie Folia december 2025*.

- Categorie B omvat de "therapeutisch belangrijke farmaceutische specialiteiten". Deze specialiteiten worden grotendeels terugbetaald, met sinds 1 januari 2026 een minimum eigen bijdrage van de patiënt ("solidaire bijdrage") van €1 voor de verzekerden met verhoogde tegemoetkoming of van €2 voor de gewoon verzekerden voor de geneesmiddelen afgeleverd in een openbare apotheek (*zie Folia december 2025*). De specialiteiten in categorie B hebben een remgeldplafond (*zie Inl.5.2.*).
- Categorieën C, Cs en Cx omvatten de "geneesmiddelen bestemd voor symptomatische behandeling". Deze specialiteiten worden slechts gedeeltelijk terugbetaald, in afnemende mate van C over Cs tot Cx. Voor de specialiteiten in categorie C is er een remgeldplafond (*zie Inl.5.2.*).
- Categorieën Fa en Fb duiden geneesmiddelen aan waarvoor een forfaitair bedrag voorzien is voor terugbetaling. Fa en Fb terugbetalingscategorieën worden voorlopig alleen gebruikt in ziekenhuismilieu (aflevering via ziekenhuisapotheek aan gehospitaliseerde patiënten of patiënten met ambulante zorg in het ziekenhuis).

Soms verschilt de terugbetaling van een bepaalde specialiteit naargelang de indicatie (bijvoorbeeld statines bij patiënten met genetisch-gemedieerde hypercholesterolemie versus bij patiënten zonder genetische voorbeschiktheid).

Meer informatie over de verschillende "hoofdstukken" waarin een geneesmiddel kan worden terugbetaald en over de **a priori** en de *a posteriori* controle is te vinden op de website van het RIZIV (*www.riziv.fgov.be*). De terugbetalingsvoorwaarden vastgelegd door het RIZIV voor de geneesmiddelen terugbetaald in hoofdstuk II, IV of VIII kunnen opgeroepen worden door aanklikken van het symbool ▶ of ◀ ter hoogte van de specialiteit in het Repertorium (*zie Inl.2.11.19.*).

INL. 5.2. Remgeldplafonds

Het persoonlijk aandeel van de patiënt (remgeld) wordt berekend op basis van de "vergoedingsbasis niveau buiten bedrijf".
Het **remgeldplafond** is het **maximumbedrag** dat een patiënt aan remgeld betaalt voor een geneesmiddel terugbetaald in categorie B of C. Deze maximumbedragen gelden voor farmaceutische specialiteiten die worden afgeleverd in een openbare officina of in een ziekenhuis aan een ambulante patiënt. In de tabel hieronder worden de remgeldplafonds getoond die gelden op *1 januari 2026*.

Tabel Ia. Remgeldplafonds (geldig vanaf 1 januari 2026)

Terugbetalingscategorie	Gewoon verzekerden	Verhoogde tegemoetkoming*
A	€ 2**	€ 1**
B/Fb	€ 12,80	€ 8,50
B/Fb - grote verpakkingen***	€ 15,90	€ 10,50
C	€ 15,90	€ 10,50
Cs en Cx	Geen plafond	Geen plafond

* Voor informatie betreffende "verhoogde tegemoetkoming", zie *website RIZIV*

** Sinds 1 januari 2026 betaalt de patiënt per verpakking een eigen bijdrage ("solidaire bijdrage") van €1 (verzekerde met verhoogde tegemoetkoming) of €2 (gewoon verzekerde) voor de geneesmiddelen in terugbetalingscategorie A afgeleverd in een openbare apotheek. Dit is een gevolg van een verhoging van het minimumremgeld naar minstens €1 per verpakking voor de verzekerden met verhoogde tegemoetkoming, en naar minstens €2 per verpakking voor de gewoon verzekerden voor geneesmiddelen afgeleverd in een openbare apotheek. *Zie Folia december 2025*.

*** Onder "grote verpakking" wordt hier verstaan elke publieksverpakking die meer dan 60 gebruikseenheden bevat. Onder "gebruikseenheid" wordt verstaan de unidosis of, in geval van multidosis, de

standaardeenheid zijnde 1 g, 1 ml of 1 dosis.

INL. 5.3. Maximumfactuur

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

INL. 5.4. Terugbetaling magistrale bereidingen

Zie *website RIZIV* voor details.

Een magistrale bereiding kan slechts terugbetaald worden als voldaan is aan een aantal **voorwaarden**, onder andere:

- een arts heeft de bereiding voorgeschreven én
- een apotheker (of iemand onder zijn toezicht) maakt de bereiding en levert deze af, én
- bij gebruik van een grondstof is deze opgenomen in de lijst van vergoedbare grondstoffen voor magistrale bereidingen (link naar de lijst 'Hoofdstuk I via *website RIZIV*).

Ook magistrale bereidingen **waarin een vergoedbare specialiteit is verwerkt** kunnen - onder bepaalde voorwaarden - worden terugbetaald (details via *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/kb_ar_20211123.pdf* (1/3/2026), zoekterm "farmaceutische specialiteiten").

Voor sommige bereidingen is een **machtiging van de adviserend geneesheer** (hoofdstuk IV) noodzakelijk om terugbetaling te verkrijgen (onder andere actieve bestanddelen gebruikt bij zeldzame/metabole aandoeningen, paracetamol en andere analgetica bij chronische pijn, zie *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijst_magistrale_bereidingen_hoofdstukIV.pdf* (1/1/2026)).

De maximaal vergoedbare hoeveelheden van een bereiding wordt bepaald door **modules**. Een module is een basishoeveelheid van een bereiding. De hoeveelheid in één module is afhankelijk van de galenische vorm. Per voorschrift zijn een maximaal aantal modules vergoedbaar door het RIZIV.

Voorbeelden van galenische vormen met de hoeveelheid per module en het maximum aantal vergoedbare modules per voorschrift

Galenische vorm	Hoeveelheid per module	Maximum aantal vergoedbare modules per voorschrift
Crème, gel, zalf of pasta	50 g	6
Vloeibare preparaten voor uitwendig gebruik (bv. lotion)	100 g	6
Vloeibare preparaten voor inwendig gebruik (bv. siroop)	100 g	4
Harde capsules (gelules)	10	6
Zetpillen	5	4

Voor de meest courante vergoedbare magistrale bereidingen met gedeeltelijke terugbetaling betalen patiënten

een vast **remgeld** per *(begonnen*)* module *(* als de hoeveelheid minder is dan de maximale hoeveelheid in een module, wordt toch een module betaald. Bijvoorbeeld: 15 harde capsules zullen evenveel kosten als 20 harde capsules (telkens 2 modules))*.

- Voor gewoon verzekerden bedraagt het remgeld € 1,30 per module (situatie op 01/01/2026).
- Voor patiënten met een verhoogde tegemoetkoming bedraagt het remgeld € 0,34 per module (situatie 01/01/2026).

Sommige magistrale bereidingen worden volledig terugbetaald.

INL. 5.5. Tussenkomst bij gehospitaliseerde patiënten

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

INL. 5.6. Tariferen per eenheid

Voor **patiënten die in een woonzorgcentrum verblijven**, moeten in openbare apotheken terugbetaalbare specialiteiten in orale vaste vorm verplicht **per eenheid** (bv. per tablet) worden getarifeerd. Het afleveren van geneesmiddelen per eenheid is niet verplicht. Voor de arts verandert dit niets: het klassieke medicatievoorschrift blijft van toepassing. De tarifering per eenheid vereist de vermelding van de dosering op het voorschrift en ook de duur van de behandeling. [Zie *website RIZIV*, *Inl.2.11.4.* en *Folia april 2015*]

INL. 5.7. “Goedkoop voorschrijven” en “goedkoopste geneesmiddel”

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

INL. 6. Goed en veilig gebruik van geneesmiddelen

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

- Juiste patiënt
- Juiste geneesmiddel
- Juiste dosis
- Juiste toedieningsweg
- Juiste toedieningsmoment.

NB over vervallen geneesmiddelen (voor details, *zie Folia december 2018*):

- In principe is het niet toegestaan om een geneesmiddel na de vervaldatum te gebruiken omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de stabiliteit na deze datum.
- Steeds meer studies tonen echter dat veel geneesmiddelen gedurende meerdere jaren na de uiterste gebruiksdatum nog steeds ten minste 90% van het op de verpakking vermelde gehalte aan actieve

bestanddelen bevatten.

- Indien een vervallen geneesmiddel in een noodsituatie of door verstrooidheid werd gebruikt, moet men de patiënt kunnen geruststellen. Daarbij moet rekening worden gehouden met de stabiliteit van het geneesmiddel die bepaald wordt door kwaliteitscriteria (fysisch-chemische eigenschappen, microbiologische kwaliteit, aanwezigheid van degradatieproducten ...) en door andere aspecten zoals de plaats waar het geneesmiddel werd bewaard, de farmaceutische vorm en de verpakking van het geneesmiddel.
- Gebruik van vervallen geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge moet met nog meer voorzichtigheid gebeuren.
- Er zijn op dit ogenblik geen sluitende rapporten over toxiciteit als gevolg van inname, injectie of lokale toepassing van momenteel beschikbare geneesmiddelen na de vervaldatum [The Medical Letter 2026;68:5-7].

INL. 6.1. Doseringsaanpassing

De dosering van de meeste geneesmiddelen moet individueel worden aangepast onder meer in functie van leeftijd, ziektetoestanden (nier- en leverinsufficiëntie) en soms van genetische aanleg. Ook bij andere ziektetoestanden dan nier- en leverinsufficiëntie, bv. hartfalen, kan doseringsaanpassing nodig zijn, maar algemene regels zijn in dit verband niet te geven.
Vanzelfsprekend kan doseringsaanpassing van een geneesmiddel ook nodig zijn bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de afbraak inhiberen of induceren: *zie Inl.6.3.* > Farmacokinetische interacties.

INL. 6.1.1. Leeftijd

- **Kinderen:**
  - **Farmacokinetiek** (bron: *Kinderformularium*):
    - Bij de pasgeborenen is er een onvolledige ontwikkeling van enzymsystemen (lage activiteit CYP450), maar er is een snelle ontwikkeling in de eerste weken na de geboorte. Kinderen >1 en <6 jaar hebben een grotere metabole capaciteit dan volwassenen voor bepaalde geneesmiddelen.
    - De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is bij de geboorte sterk verlaagd (prematuren: tot 1 ml/min/1,73 m^2 , à terme pasgeborene: 10-15 ml/min/1,73 m^2). Na 2,5 à 5 maanden worden volwassen waarden bekomen.
    - Voor de tubulaire secretie en tubulaire re-reabsorptie worden volwassen waarden bekomen na 6 à 12 maanden.
    - Door de snelle veranderingen in metabolisme in de eerste maanden na de geboorte kunnen snelle aanpassingen van de dosering nodig zijn om zowel over- als onderdosering te voorkomen.
  - **Farmacodynamie**: de gevoeligheid van de eindorganen kan bij het jonge kind sterk verschillen van deze bij volwassenen. Variabiliteit in geneesmiddelenrespons is mogelijk, maar over verschillen in respons tussen kinderen en volwassenen is weinig bekend (bron: *Kinderformularium*).
  - Berekenen van de dosering voor kinderen:
    - Er bestaan geen goede formules voor het berekenen van de dosering aan de hand van de dosering voor volwassenen.
    - Het berekenen van de dosering op basis van het gewicht van het kind geeft een betere benadering dan op basis van de leeftijd van het kind, maar voorzichtigheid blijft geboden aangezien geen rekening wordt gehouden met bv. de maturiteit van de enzymen en organen.
    - Voor sommige, vooral oncologische geneesmiddelen wordt de lichaamsoppervlakte gebruikt.
  - De dosering voor kinderen wordt in dit Repertorium alleen vermeld voor geneesmiddelen die frequent bij deze leeftijdsgroep worden gebruikt.
  - Bronnen voor doseringen bij kinderen: SKP, *kinderformularium.nl* (BNF) *for children* (Verenigd Koninkrijk, betalend).

- **Ouderen:**
  - De gevoeligheid van de eindorganen verandert en neemt meestal toe. Ouderen kunnen een verstoorde homeostase minder goed compenseren, en zijn daardoor bijvoorbeeld gevoeliger voor orthostatische hypotensie, elektrolytenstoornissen of hypoglykemie.
  - Ook de dispositie van de geneesmiddelen verandert bij ouderen: er is voor vele middelen een vertraagde afbraak (meestal pas klinisch relevant bij bestaan van levercirrose), maar meest opvallend is de verminderde renale excretie (*zie Inl.6.1.2.*).

INL. 6.1.2. Nierinsufficiëntie

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen veranderingen optreden in de farmacokinetiek, maar ook in de gevoeligheid van de eindorganen.
- Men moet vooral letten op de **verminderde renale excretie van geneesmiddelen.** Dit kan leiden tot verhoogde toxiciteit, zeker wanneer het geneesmiddel (of zijn actieve metaboliet(en)) helemaal of grotendeels via de urine wordt uitgescheiden en een nauwe therapeutisch-toxische marge (*zie Inl.6.2.*).
- Het is belangrijk om rekening te houden met de nierfunctie bij de keuze van een geneesmiddel en bij het bepalen van de dosering van (voornamelijk renaal geklaarde) geneesmiddelen. Een overzichtsartikel over verminderde nierfunctie en geneesmiddelen verscheen in *Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*.
- Meting van de nierfunctie [La Revue Prescrire 2020:40:515-21; *Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*]
  - Er zijn verschillende formules om de nierfunctie te schatten, zoals Cockcroft-Gault, MDRD (*Modification of Diet in Renal Diseases*) en CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).
    - De formule van Cockroft-Gault werd klassiek gebruikt maar is nu verlaten.
    - Meer en meer wordt de CKD-EPI-formule gebruikt.
  - De formules baseren zich onder andere op de creatininemie. Het serumcreatinine is bij ouderen, niettegenstaande de ingekrompen nierfunctie, dikwijls misleidend normaal, wegens een verminderde creatinineproductie ten gevolge van de verminderde spiermassa. Vandaar dat wordt gecorrigeerd voor de leeftijd in de formules.
  - De formules hebben allemaal hun beperkingen.
- **In het Repertorium wordt bij nierinsufficiëntie een onderscheid gemaakt tussen**
  - "**lichte nierinsufficiëntie**" voor een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 60 tot 90 ml/min/1,73m^2.
  - "**matige nierinsufficiëntie**" voor een eGFR van 30 tot 60 ml/min/1,73m^2.
  - "**ernstige nierinsufficiëntie**" voor een eGFR van 15 tot 30 ml/min/1,73m^2.
  - "nierfalen of ESRD (*End Stage Renal Disease*)" voor een eGFR lager dan 15 ml/min/1,73m^2
- In verband met de niersymbolen ter hoogte van de specialiteiten en de melding van contra-indicatie of nood aan dosisreductie bij nierinsufficiëntie in het Repertorium, *zie Inl.2.4.* en *Inl.2.9.*

INL. 6.1.3. Leverinsufficiëntie

- Bij leverlijden kunnen zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek van een geneesmiddel gewijzigd zijn, maar de graad daarvan is moeilijk voorspelbaar. De lever heeft een grote overcapaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren, en men neemt aan dat dosisaanpassing pas noodzakelijk is wanneer een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose.
- Belangrijke farmacokinetische veranderingen als gevolg van levercirrose zijn een verminderd eerstepassage-effect en verlengde halfwaardetijd door een verminderde leverenzymactiviteit. Daarnaast ontstaat ook hypo-albuminemie en een verhoogd distributievolume ten gevolge van oedeem. Dikwijls is er bij patiënten met cirrose ook een zekere graad van nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).
- Patiënten met levercirrose zijn vaak gevoeliger voor ongewenste effecten, zoals nierfunctiestoornissen door NSAID's of sedatieve effecten door opioïden en psychofarmaca.
- Sommige geneesmiddelen zijn prodrugs en worden in de lever omgezet tot een actieve molecule; zij

kunnen minder werkzaam zijn bij ernstig leverlijden.

- In de rubriek "Contra-indicaties" van dit Repertorium wordt leverlijden slechts vermeld als dit expliciet vermeld wordt in de rubriek "Contra-indicaties" van de SKP of in het hoofdstuk "Levercirrose" van *Commentaren Medicatiebewaking*. In zeldzame gevallen is een middel volgens de SKP gecontra-indiceerd maar wordt het in de Nederlandse evaluatie beoordeeld als "veilig bij levercirrose". In dat geval wordt dit **expliciet** vermeld in onze rubriek "Contra-indicaties". *Zie Inl.2.4.*

INL. 6.1.4. Genetische aanleg

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

INL. 6.1.5. Plasmaconcentratiemonitoring (TDM)

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

INL. 6.2. Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten van geneesmiddelen zijn dikwijls weinig ernstig, maar zeer ernstige, soms levensbedreigende reacties zijn mogelijk. Sommige ongewenste effecten zijn voorspelbaar op basis van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel of van de geneesmiddelenklasse; deze zijn

meestal dosisafhankelijk. Andere ongewenste effecten zijn niet voorspelbaar ("idiosyncratisch"), met vaak een immunologische of genetische oorzaak; soms is het mechanisme van optreden niet gekend.

- In dit Repertorium worden enkel de belangrijkste ongewenste effecten vermeld (frequente of ernstige) met als belangrijkste bron o.a. SKP en Martindale (*zie Inl.2.5.*); voor meer details moeten de SKP of gespecialiseerde werken geraadpleegd worden.
- Voor sommige geneesmiddelen is het verschil tussen werkzame en toxische dosis gering: het zijn **geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge**. Zelfs een beperkte toename van de plasmaconcentraties, bijvoorbeeld door interactie, kan leiden tot potentieel levensbedreigende ongewenste effecten. Het gaat om volgende geneesmiddelen.
  - Geneesmiddelen die vermeld worden in de lijst van "geneesmiddelen met nauwe therapeutische toxische marge", zoals opgesteld door het FAGG: de aminoglycosiden, bepaalde anti-aritmica (amiodaron, disopyramide, flecaïnide, lidocaïne, propafenon, sotalol), bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine, primidon, valproïnezuur), clozapine, colchicine, digoxine en methyldigoxine, bepaalde immunosuppressiva (azathioprine, ciclosporine, everolimus, mycofenolaat, sirolimus en tacrolimus), levothyroxine, lithium, theofylline en de vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) [zie *https://www.fagg.be/sites/default/files/NOTA_VOS_2023_DEF.pdf* (versie 07/07/2023)]. Voor deze geneesmiddelen wordt afgeraden om, zonder voorzorgsmaatregelen, over te schakelen van de ene specialiteit naar de andere specialiteit (vermelding "no switch" in de prijsvergelijkingstabellen (weergave "per groepsnaam")).
  - Geneesmiddelen die ernstige ongewenste effecten kunnen veroorzaken: de andere anti-epileptica dan deze vermeld in de lijst van het FAGG (zie hoger), immunosuppressiva en antiaritmica, de antitumorale middelen, de opioïden, de directe orale anticoagulantia (DOAC's), de insulines, de gliniden en de hypoglykemiërende sulfamiden (syn. sulfonylureumderivaten), en de geneesmiddelen die QT-verlenging en *torsades de pointes* kunnen veroorzaken.

INL. 6.2.1. Geneesmiddelenbewaking

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

- **Spontaan melden van ongewenste effecten:** *zie Folia september 2020* en de *Auditorium e-learning "Melden van ongewenste effecten"*.
  - Spontane meldingen aan een centrum voor geneesmiddelenbewaking zijn essentieel om in een vroeg stadium "signalen" van ongewenste effecten te detecteren. "Signalen" zijn ongewenste events die in verband zijn gebracht met een geneesmiddel, maar de informatie is nog nieuw of weinig gedocumenteerd, en bijkomend onderzoek is nodig, onder andere om causaliteit, frequentie en risicogroepen te definiëren.
  - Signalen kunnen leiden tot maatregelen die veiliger gebruik van een geneesmiddel moeten garanderen. In België wordt een systeem voor spontane meldingen beheerd door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (de afdeling "Vigilantie") van het FAGG.
  - **Wat melden?**
    - Ernstige effecten: levensbedreigende of fatale effecten; effecten met (verlengde) ziekenhuisopname of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg; aangeboren afwijkingen.
    - Onverwachte effecten: als de aard, de ernst en/of de evolutie niet overeenstemmen met wat vermeld wordt in de SKP van het geneesmiddel.
    - Bekende effecten, maar waarvan de frequentie, ernst en/of uitkomst onverwacht zijn.
    - Effecten die optreden in specifieke situaties: na toediening aan kwetsbare groepen, bv. kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, ouderen; na toediening van vaccins; bij overschakelen van een "origineel" naar een generisch geneesmiddel of omgekeerd; na toediening

van een geneesmiddel dat onderworpen is aan aanvullende monitoring (aangeduid met het symbool ▼, zie onder), en in geval van oneigenlijk gebruik of off-label gebruik.
    - "Medicatiefouten": dit zijn onopzettelijke vergissingen die de patiënt schade berokkenen of kunnen berokkenen. Het gaat meestal om vergissingen bij het voorschrijven, afleveren, stockeren, bereiden en toedienen van een geneesmiddel.
  - **Hoe melden?**
    - via *https://www.fagg.be/nl/bijwerking* voor het melden van vermoede ongewenste effecten en voor het melden van medicatiefouten **met** ongewenst effect tot gevolg;
    - via *medication-errors@fagg.be* voor het melden van medicatiefouten **zonder** ongewenste effecten tot gevolg.
  - **Wie kan melden?** Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedvrouwen, alsook patiënten zelf (en hun naasten) kunnen ongewenste effecten melden.
- **Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** zijn rechtstreekse communicaties van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, in het algemeen op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de *website van het FAGG*, en worden aangekondigd in de BCFI-nieuwsbrief "Weekly Folia".
- *Het symbool"zwarte driehoek"* (▼) vestigt de aandacht op de specialiteiten die onderworpen zijn aan "aanvullende monitoring". Het symbool wordt op Europees niveau toegekend aan "nationaal" en "centraal" vergunde geneesmiddelen (zie website *EMA: Medicines under additional monitoring* en *List of medicines under additional monitoring*). Het gaat om specialiteiten met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen, geneesmiddelen vergund onder bepaalde voorwaarden of in uitzonderlijke omstandigheden, en geneesmiddelen waarvoor veiligheidsstudies zijn geëist bij de fabrikant. Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking volgt deze middelen van nabij. Bij vermoede ongewenste effecten van deze middelen is rapporteren erg belangrijk, zelfs bij twijfel over een causaal verband. In principe behoudt een specialiteit gedurende 5 jaar de zwarte driehoek, maar de periode kan verlengd worden. Het symbool staat in de SKP en de bijsluiter voor het publiek van de betrokken specialiteiten, en wordt ook vermeld in het Repertorium ter hoogte van de betrokken specialiteiten. Een maandelijks bijgewerkte lijst van geneesmiddelen waarvoor het symbool wordt getoond, is te vinden op de *website van het FAGG* en op *"Meld ongewenste effecten"* op onze website.
- Het symbool ▼ vestigt de aandacht op de specialiteiten waarvoor **Risk Minimization Activities** (RMA) van toepassing zijn. Het gaat om risicobeperkende activiteiten zoals educatief materiaal en brochures, opgelegd door de vergunningsautoriteit [voor details, *zie Folia maart 2015*]. Bij klikken op dit symbool komt men op de website van het FAGG, waar de documenten voor de respectievelijke specialiteiten kunnen gedownload worden.
- In de Folia wordt aandacht besteed aan ongewenste effecten van geneesmiddelen. Folia-artikels die specifiek gaan over ongewenste effecten krijgen de tag "Farmacovigilantie".

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

Zie Folia september 2024.

Torsades de pointes zijn ventrikeltachycardieën die fataal kunnen aflopen. Ze zijn meestal geassocieerd aan een verlengd QT-interval op het elektrocardiogram (ECG). Er is daarom veel aandacht voor de QT-verlenging door geneesmiddelen. Bij het interpreteren van het QT-interval moet rekening worden gehouden met de hartslag. Daarom wordt de QTc-waarde gebruikt, dat is de waarde gecorrigeerd naar een hartslag van 60 slagen per minuut. Deze waarden worden meestal automatisch berekend. **Een lang QT-interval wordt gedefinieerd als een QTc-waarde > 450 ms (man) of > 460 ms (vrouw).**

- **Risicosituaties en risicofactoren voor torsades de pointes**
  - Of de QT-verlenging op ECG aanleiding zal geven tot aritmie is een complex proces, en aritmie treedt meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren of in geval van risicosituaties:
  - **Risicosituaties** zijn:

- combineren van twee QT-verlengende geneesmiddelen,
- associëren van een QT-verlengend geneesmiddel aan een geneesmiddel dat diens afbraak inhibeert,
- associëren van een QT-verlengend geneesmiddel aan een bradycardiserend geneesmiddel (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij ziekte van Alzheimer). De β-blokkers (uitgezonderd sotalol), diltiazem en verapamil stellen in dit verband waarschijnlijk geen probleem niettegenstaande hun bradycardiserend effect.
- Associëren van een QT-verlengend geneesmiddel aan een geneesmiddel dat elektrolytenstoornissen kan veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica).

- **Risicofactoren** zijn:
  - leeftijd > 65 jaar,
  - vrouwelijk geslacht,
  - hartlijden (hartfalen, ischemie, myocardhypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok),
  - elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, en in mindere mate hypocalciëmie). Wees erop bedacht dat deze elektrolytenstoornissen veroorzaakt kunnen worden door geneesmiddelen (diuretica, laxativa,…), diarree, braken of verminderde nier- of leverfunctie,
  - schildklieraandoening,
  - congenitaal lang QT-syndroom of familiale **antecedenten** die wijzen op verlenging van het QT-interval.

- *Geneesmiddelen met risico van QT-verlenging***:** *hoe definiëren we dit in het Repertorium***?**
  - In *Tabel Ib.* zijn de geneesmiddelen opgenomen die een risico van QT-verlenging, en dus torsades de pointes geven.
  - De lijst is hoofdzakelijk gebaseerd op de lijst “Known risk of Tdp” op de website van CredibleMeds® (*www.crediblemeds.org*) en op de lijst “High risk” in *Stockley's Drug Interactions*; voor geneesmiddelen met symbool ▼, alsook voor de geneesmiddelen die specifiek zijn voor de Belgische markt wordt de SKP gevolgd.
  - Voor de geneesmiddelen waarvoor in de tabel een “mogelijk” risico wordt vermeld, werd QT-verlenging gerapporteerd, maar is de klinische relevantie minder duidelijk.
  - Voor vele geneesmiddelen ontbreken de gegevens om het risico van QT-verlenging te kunnen inschatten.
  - Het feit dat een geneesmiddel niet in deze tabel is opgenomen, betekent zeker niet dat een risico van QT-verlenging uitgesloten is.
- De onafhankelijke onderzoeksgroep achter CredibleMeds® heeft een online decision support tool voor de inschatting van het risico van QT-verlenging bij individuele patiënten ontwikkeld: MedSafety Scan® (*www.medsafetyscan.org*). Op basis van patiëntenkarakteristieken en de medicatielijst van de patiënt wordt een inschatting gemaakt van het risico van QT-verlenging bij deze patiënt. Naast de inschatting van het risico van een verlengd QT-interval identificeert de tool ook de geneesmiddelen en geneesmiddeleninteracties die bijdragen aan dit risico. Ten slotte stelt de tool ook acties voor die men kan ondernemen om het risico van verlengd QT-interval te verkleinen.

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

1.2.3.: ivabradine *1.2.4.*: ranolazine *1.8.*: meerdere antiaritmica, vooral disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant; amiodaron veroorzaakt zelden *torsades de pointes*
3.4.1.: domperidon (vooral bij doses > 30 mg per dag) *3.4.2.*: ondansetron (vooral bij hoge i.v. doses); mogelijk ook de andere $5HT_3$-antagonisten
5.6.2.: terlipressine

8.3.: methadon
9.2.2.: hydroxychloroquine
10.2.: meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride, hoge doses haloperidol *10.3.*: citalopram, escitalopram *10.4.*: guanfacine, pitolisant *10.11.1.*: donepezil; mogelijk ook galantamine en rivastigmine
11.1.2.: erythromycine (vooral i.v.), azithromycine, clarithromycine *11.1.5.*: ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine *11.1.8.5.*: bedaquiline *11.2.3.*: fluconazol; mogelijk ook itraconazol, posaconazol, voriconazol *11.3.2.*: artemether + lumefantrine, kinine *11.3.4.*: pentamidine *11.4.4.*: mogelijk voor atazanavir, fostemsavir, lopinavir, rilpivirine en associaties van deze middelen
12.4.1.: hydroxyzine
13.1.1.3.: oxaliplatine *13.2.1.*: inotuzumab ozogamicine *13.2.3.*: bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidenib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, quizartinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib; mogelijk ook asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib *13.6.*: anagrelide, arseentrioxide
18.1.1.: propofol
20.2.: berotralstat

INL. 6.2.3. Anticholinerge ongewenste effecten

- **Wat zijn de "anticholinerge ongewenste effecten"?**
  - **Acute perifere ongewenste effecten:** vooral monddroogte (met op lange termijn verhoogd risico van tandcariës) ; droge ogen, mydriase en accomodatiestoornissen ; verminderde zweetsecretie ; nausea en braken, obstipatie ; urineretentie ; zelden tachycardie en ritmestoornissen.
  - **Acute centrale ongewenste effecten:** concentratieproblemen, sedatie; agitatie, hallucinaties; delier.
  - Er zijn aanwijzingen dat een **langdurige anticholinerge behandeling bij cognitief gezonde ouderen** het risico van **cognitieve achteruitgang of dementie** meer dan verdubbelt. Over het effect van een langdurige anticholinerge behandeling bij oudere personen met bestaande verminderde cognitie zijn geen conclusies te trekken. Voor details, *zie Folia november 2024*.
- **Welke geneesmiddelen? ***
  - Een aantal geneesmiddelen wordt in dit Repertorium als "anticholinergica" (syn. muscarinereceptorantagonisten of atropine-achtigen) aangeduid, gezien het beoogde effect berust op hun anticholinerge eigenschappen. Het gaat om:
    - butylhyoscinebromide (butylscopolamine) bij abdominale krampen (heel zelden centrale anticholinerge ongewenste effecten);
    - anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen: darifenacine, fesoterodine, oxybutinine (vooral per os), solifenacine, tolterodine;
    - anticholinergica via inhalatie bij astma en COPD (weinig systemische anticholinerge ongewenste effecten);
    - anticholinergica bij de ziekte van Parkinson: biperideen, procyclidine, trihexyfenidyl,

- bepaalde mydriatica en cycloplegica,
- atropine.

- Heel wat andere geneesmiddelen hebben anticholinerge eigenschappen, maar worden niet omwille van deze eigenschappen gebruikt; ze geven echter wel anticholinerge ongewenste effecten. Het gaat vooral om:
  - bepaalde antidepressiva: tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, melitracen, nortriptyline) en het SSRI paroxetine;
  - bepaalde H_1-antihistaminica: chloorfenamine, difenhydramine, dimenhydrinaat, doxylamine, hydroxyzine en meclozine;
  - bepaalde antipsychotica: vooral de fenothiazines levomepromazine en prothipendyl, en de atypische antipsychotica clozapine, olanzapine, quetiapine; in mindere mate pimozide;
  - ook (in mindere mate): carbamazepine en oxcarbazepine.
- ***bronnen:** *Duran et al (2013)*, Martindale, *GheOP3S-tool (versie 2; tabel A)*, *Anticholinergic Cognitive Burden(ACB)-schaal*.

- **Contra-indicaties van geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen**: (risicofactoren van) gesloten-hoekglaucoom; refluxoesofagitis; prostaathypertrofie; intestinale atonie; paralytische ileus; ernstige *colitis ulcerosa; myasthenia gravis*.
- **Voorzichtigheid is vooral geboden bij kinderen en ouderen:** ze zijn gevoeliger voor de anticholinerge ongewenste effecten; verlagen van de dosis kan aangewezen zijn en combineren van verschillende middelen met anticholinerge werking is te mijden. **Andere risicosituaties zijn:** hyperthermie, pylorusstenose, tachycardie (bv. door hyperthyreoïdie, hartfalen), hypertensie en acuut myocardinfarct. Overdreven sedatie kan optreden bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

INL. 6.2.4. Serotoninesyndroom

- *Zie Folia november 2025* **voor het uitgebreide artikel** over serotoninesyndroom. Hieronder geven we enkel de belangrijkste punten.
- **Het serotoninesyndroom ontstaat door een verhoogde serotonine-activiteit in het centraal zenuwstelsel. Het serotoninesyndroom kan ernstig verlopen, maar mildere vormen komen ook voor. De verschijningsvorm kan erg divers zijn.**
- Het serotoninesyndroom wordt gekenmerkt door volgende triade:
  - neuromusculaire agitatie: clonus (ritmische, herhaalde spierschokken; meest voorkomende kenmerk), hyperreflexie, myoclonus, tremor, hypertonie/rigiditeit,
  - disfunctie van het autonome systeem: overmatig zweten, diarree, hyperthermie, rillen, tachycardie, en
  - veranderde mentale status: agitatie, angst, verwardheid, manie.
- Clonus is het belangrijkste diagnostisch kenmerk, naast agitatie en overmatig zweten.
- Ernstige gevallen worden meestal gezien bij inname van **twee of meer serotonerge geneesmiddelen** die via een verschillend mechanisme de serotonineconcentratie in de hersenen verhogen. Levensbedreigende gevallen zijn vooral beschreven met de combinatie MAO-inhibitor + SSRI. Het serotoninesyndroom kan ook ontstaan door een **nieuw serotonerg geneesmiddel te snel op te starten na het stoppen van het eerst gebruikte serotonerg middel.**
- Het serotoninesyndroom treedt gewoonlijk op binnen de 24 uur, en zelfs meestal **binnen de 6 uur, na start van een serotonerg geneesmiddel, wijziging in dosis of overdosering.**
- **Snel stoppen van de oorzakelijke medicatie** is uiterst belangrijk. Bij matig ernstig serotoninesyndroom wordt observatie in het ziekenhuis gedurende minstens 6 uur aanbevolen. **Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis.**
- **De belangrijkste serotoninerge geneesmiddelen* zijn:**
  - amfetaminen: dexamfetamine, lisdexamfetamine
  - volgende antidepressiva:
    - de SSRI's (citalopram, ecitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)

- de SNRI's (duloxetine, venlafaxine)
- bepaalde TCA's: clomipramine, imipramine
- vortioxetine
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*)
- trazodon
- de MAO-inhibitoren fenelzine en moclobemide

- chloorfenamine
- dapoxetine (SSRI)
- dextromethorfan
- linezolid (MAO-inhibitor)
- methyleenblauw (MAO-inhibitor)
- volgende opioïden: fentanyl, methadon, pethidine, tramadol
- drugs: cocaïne, ecstasy.

- **Andere geneesmiddelen waarvoor een risico van serotoninesyndroom is gesuggereerd, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt* :**
  - volgende antidepressiva:
    - de TCA's amitriptyline, dosulepine, nortriptyline, melitracen (let op: de andere TCA's worden vermeld bij de "belangrijkste serotonerge geneesmiddelen")
    - bupropion
    - mirtazapine
  - lithium
  - MAO-B-inhibitoren bij ziekte van Parkinson: selegiline, rasagiline en safinamide (nota: selegiline verliest bij doses >10 mg per dag zijn selectiviteit)
  - methylfenidaat
  - volgende opioïden: buprenorfine, codeïne, morfine, oxycodon, tapentadol (let op: andere opioiden worden vermeld bij de "belangrijkste serotonerge geneesmiddelen)
  - triptanen

* bron: Stockley Drug Interactions (tabel 36.3.).

INL. 6.2.5. Maligne antipsychoticasyndroom

- *Zie Folia de février 2008 en Folia d'avril 2021*.
- Het maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd) is een zeldzaam maar zeer ernstig ongewenst effect van antipsychotica. Het syndroom is ook beschreven bij combineren van antipsychotica met lithium, en bij plots stoppen van levodopa, dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren.
- Het risico is groter in het begin van de behandeling, na een dosisverhoging of bij gebruik van hoge, parenteraal toegediende doses. Risicofactoren zijn o.a. dehydratie en antecedenten van maligne antipsychoticasyndroom.
- Het syndroom wordt gekenmerkt door het vrij plots optreden van extrapiramidale rigiditeit, onwillekeurige bewegingen en hyperthermie, vaak gecombineerd met dysartrie, dysfagie en acute nierfunctiestoornis. Er kunnen ook bewustzijnsverandering en ontregeling van het autonome zenuwstelsel optreden. Het syndroom kan fataal aflopen door nierinsufficiëntie en hyperthermie met tachycardie.
- Dringende hospitalisatie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg, is noodzakelijk.

INL. 6.2.6. Ernstige huidreacties door geneesmiddelen

- Voor meer details, onder andere de meest betrokken geneesmiddelen: *zie Folia mei 2021*.
- Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN, syn.: Lyell-syndroom), DRESS-(*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)-syndroom en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis (AGEP) zijn de belangrijkste types van **ernstige huidreacties door**

geneesmiddelen. Ze kunnen gepaard gaan met uitgesproken morbiditeit en zelfs mortaliteit.

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

INL. 6.2.7. Hyperkaliëmie

Zie ook Folia april 2010.

- Hyperkaliëmie (kaliumserumconcentratie of K^+ > 5,5 mmol/l) kan leiden tot ernstige cardiale problemen (gaande tot ventrikelaritmieën) en neuromusculaire problemen (spierzwakte, gaande tot paralyse).
- Ernstige hyperkaliëmie (K^+ > 6,5 mmol/l, of K^+ > 6,0 mmol/l gepaard gaande met ECG-veranderingen) is een levensbedreigende situatie en vereist een dringende aanpak in hospitaalmilieu onder cardiale monitoring.
- Bij normale nierfunctie wordt overtollig kalium gemakkelijk uitgescheiden. Hyperkaliëmie wordt meestal veroorzaakt door een combinatie van factoren, met als belangrijkste nierinsufficiëntie (let op bij ouderen en diabetici) en inname van bepaalde geneesmiddelen.
- Geneesmiddelengroepen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, zijn o.a. ACE-inhibitoren, sartanen (met inbegrip van sacubitril/valsartan complex), kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, heparines, NSAID's. Daarnaast komt hyperkaliëmie ook voor met ciclosporine, drospirenon, erythropoëtines, tacrolimus, trimethoprim. Deze geneesmiddelen mogen niet gebruikt worden bij patiënten met voorafbestaande hyperkaliëmie. Sommige geneesmiddelen bevatten kaliumzouten (bv. kaliumsulfaat in Eziclen®, kaliumwaterstofcarbonaat in Gaviscon Advance Munt®, kaliumcitraat in Uralyt U®).
- Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica moeten met de grootste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie. Alle specialiteiten in deze groepen hebben symbool of (*zie Inl.2.4.*).
- Gelijktijdig gebruik van meerdere van bovenvermelde middelen (bv. lage doses spironolacton samen met een ACE-inhibitor bij hartfalen) dient voorzichtig te gebeuren. Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica is te vermijden.

INL. 6.2.8. Convulsies en epileptische aanvallen uitgelokt door geneesmiddelen

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

benzodiazepines, Z-producten, barbituraten.

INL. 6.2.9. Porfyrie-aanvallen uitgelokt door geneesmiddelen

- Sommige geneesmiddelen kunnen een aanval van acute porfyrie uitlokken (met hevige buikklachten, pijnen, convulsies …). Porfyrie is een groep aandoeningen berustend op een afwijking in de biosynthese van haem, een belangrijk bestanddeel van hemoglobine en van andere eiwitten zoals cytochroom P450-enzymen.
- Veel geneesmiddelen zijn onveilig bij patiënten met porfyrie. Het gaat bijvoorbeeld om sterke inductoren van het cytochroom P450-systeem die de synthese van het defecte haem ter hoogte van de lever stimuleren (b.v. barbituraten, fenytoïne). Van andere geneesmiddelen is niet gekend via welk mechanisme ze een acute aanval van porfyrie kunnen veroorzaken.
- Gezien de zeldzaamheid van deze aandoening en de tegenstrijdige informatie uit de literatuur wordt porfyrie in het Repertorium voor geen enkel geneesmiddel vermeld als contra-indicatie. Voor informatie over porfyrie verwijzen we naar de website van het *International Porphria Network (IPNET)*. Op deze website wordt *doorverwezen naar de Noorse databank* voor informatie over geneesmiddelen en acute hepatische porfyrie.

INL. 6.2.10. Extrapiramidale symptomen

Zie ook Folia april 2021 over bewegingsstoornissen door medicatie.

- Extrapiramidale symptomen zijn vooral beschreven met de antipsychotica (minder met de atypische antipsychotica) en met de gastroprokinetica. Extrapiramidale symptomen zijn ook beschreven met cinnarizine.
- **Acute extrapiramidale symptomen** zijn vooral:
  - dystonie: aanhoudende of wisselend verhoogde spierspanning die resulteert in herhaalde draaiende of wringende bewegingen, bv. in oogleden of de nek;
  - acathisie: een onvrijwillige, continue motorische onrust;
  - parkinsonisme: het hypokinetisch-rigide syndroom.
- Na maanden tot jaren gebruik kan **tardieve dyskinesie** optreden. Tardieve dyskinesie wordt gekenmerkt door abnormale bewegingen van het gelaat en de mond (orobuccolinguaal), soms ook van de ledematen. In ernstige gevallen kunnen spraakproblemen, problemen bij het eten, problemen met slikken of problemen bij ademen optreden. Tardieve dyskinesie is vaak invaliderend en stigmatiserend, en soms irreversibel. In verband met tardieve dyskinesie door antipsychotica bij kinderen, *zie Folia februari 2026*.
- De toediening van een anticholinergicum verbetert de dystoniesymptomen. Maar er is weinig of geen bewijs over gebruik van anticholinergica bij andere extrapiramidale symptomen.
- Kinderen en ouderen hebben een groter risico van extrapiramidale symptomen.

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

- Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (favisme) is een erfelijke aandoening veroorzaakt door een afwijking (mutatie) in het G6PD-gen. De deficiëntie verhoogt de gevoeligheid van rode bloedcellen voor oxidatieve schade door geneesmiddelen, met risico van hemolyse en van anemie. Er bestaan veel varianten van G6PD-deficiëntie, met wisselende klinische gevolgen.
- De incidentie van G6PD-deficiëntie is laag onder de oorspronkelijke bevolking van de Noord-Europese landen (0,1%), maar is hoger in onder andere sub-Saharisch Afrika (8%; variërend van 3 tot 23%).
- Welke geneesmidddelen? (Bron: Commentaren Geneesmiddelenbewaking, laatst geraadpleegd op 04/04/2025)
  - **Een aantal geneesmiddelen zijn omwille van hemolyse te vermijden bij alle vormen van G6PD-deficiëntie**: methyleenblauw, rasburicase, zilversulfadiazine (crème). Dit wordt vermeld in het Repertorium, ofwel in de rubriek “Contra-indicaties” (wanneer G6PD-deficiëntie als contra-indicatie wordt vermeld in de SKP), ofwel in de rubriek “Bijzondere voorzorgen” (wanneer G6PD-deficiëntie niet

als contra-indicatie wordt vermeld in de SKP).

- **Andere geneesmiddelen zijn enkel te vermijden bij G6PD-deficiëntie met chronische hemolytische anemie, maar zijn in therapeutische dosering wel toepasbaar bij de minder ernstige varianten**: acetylsalicylzuur, ascorbinezuur (vitamine C), de chinolonen, co-trimoxazol, fytomenadion (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, nitrofurantoïne, paracetamol, sulfasalazine, thiamfenicol. Dit wordt vermeld in de rubriek "Ongewenste effecten" en "Bijzondere voorzorgen" van het geneesmiddel in het Repertorium.
- Chlooramfenicol oogdruppels zijn bij patiënten met G6PD-deficiëntie te vermijden in verband met mogelijke toename van risico van cataract.

INL. 6.3. Interacties van geneesmiddelen

- Hier vindt u de algemene principes over interacties van geneesmiddelen. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.8*.
- Zie ook de e-learnings
  - *Interacties – (niet) zo eenvoudig?*
  - *Interacties – de 'usual suspects'*
  - *Interacties aanpakken in de praktijk*.
- Naast geneesmiddel-geneesmiddel-interacties, zijn er ook interacties van geneesmiddelen met voeding, alcohol en sigarettenrook.
  - Voor de interacties van geneesmiddelen met alcohol *Folia maart 2017*.
  - Voor informatie over de inname van geneesmiddelen ten opzichte van de maaltijd, zie de artikelenreeks "Elk geneesmiddel op het juiste moment!" in *Folia december 2023* (deel 1: ('s ochtends) op een lege maag), *Folia april 2024* (deel 2: bij de maaltijd) en *Folia juni 2024* (deel 3: tussen de maaltijden), en de *Foliaquiz "Elke geneesmiddel op het juiste moment!"*.
- Toedienen van meerdere geneesmiddelen is vaak nuttig, en soms noodzakelijk om een additief effect te komen (bv. bij hypertensie). Soms is een interactie gewenst en worden geneesmiddelen in een vaste combinatie geassocieerd, waarbij het ene geneesmiddel de afbraak van het andere geneesmiddel inhibeert: voorbeelden zijn levodopa + dopa-decarboxylaseremmer; nirmatrelvir + ritonavir (een CYP3A4-inhibitor); elvitegravir of darunavir + cobicistat (een CYP3A4-inhibitor).
- Toedienen van twee of meer geneesmiddelen, en zeker polyfarmacie kan echter aanleiding geven tot ongewenste interacties en moeilijkheden met therapietrouw. Hieronder wordt vooral aandacht besteed aan ongewenste interacties, waarbij zowel de ernst als de frequentie van optreden belangrijk zijn bij het inschatten van de klinische relevantie. **Het is dikwijls niet gemakkelijk te voorspellen of een bepaalde interactie klinisch belangrijke gevolgen zal hebben.** Er is immers een uitgesproken interindividuele variabiliteit. Daarenboven wordt het optreden van interacties en de ernst ervan sterk beïnvloed door factoren zoals het onderliggend lijden, de leeftijd, de genetische aanleg, de comedicatie en de dosis en duur van het gebruik.
- De risico's en de baten van het combineren van interagerende geneesmiddelen moeten steeds tegen elkaar afgewogen worden. Gelijktijdige toediening is zelden een contra-indicatie. Nauwgezette opvolging van de patiënt laat dikwijls toe om bepaalde geneesmiddelen toch samen toe te dienen, soms wel met doseringsaanpassing. Zeker als het gaat om geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (*zie Inl.6.2.*) is voorzichtigheid geboden. Een alternatief geneesmiddel gebruiken of een minder noodzakelijk geneesmiddel (tijdelijk) stoppen is vaak de beste optie wanneer klinisch belangrijke gevolgen mogelijk zijn.
- Voor bepaalde sterk gespecialiseerde geneesmiddelengroepen met zeer grote kans op interacties bestaan handige en vrij toegankelijke websites:
  - voor HIV medicatie *www.hiv-druginteractions.org*,
  - voor hepatitis B- en C- medicatie *www.hep-druginteractions.org*,
  - voor antitumorale middelen *https://www.cancer-druginteractions.org/* (wordt sinds juni 2022 niet meer

geüpdatet),
- voor geneesmiddelen bij COVID-19 *https://www.covid19-druginteractions.org/*

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

Farmacodynamische interacties

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

Farmacokinetische interacties

- Farmacokinetische interacties kunnen zich afspelen t.h.v. de resorptie, de distributie, de metabolisatie en de excretie van een geneesmiddel. Het zijn interacties waarbij de **concentratie van een geneesmiddel in het organisme wordt gewijzigd** door een ander geneesmiddel of bv. voeding of alcohol.
- **Een verandering van de concentratie van een geneesmiddel (het "slachtoffergeneesmiddel") in het organisme leidt niet noodzakelijk tot een klinisch relevante verandering van het antwoord**, en kleine veranderingen van de concentraties zullen meestal geen gevolg hebben.
- **Verhoging van de concentratie** heeft vanzelfsprekend meer belang als het "slachtoffergeneesmiddel" potentieel levensbedreigende ongewenste effecten kan veroorzaken, zoals de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (*zie Inl.6.2.*). Bij deze geneesmiddelen moet men ook waakzaam zijn voor farmacodynamische interacties.
- **Verlaging van de plasmaconcentratie** kan tot therapiefalen leiden, wat erg belangrijk kan zijn voor de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge en bijvoorbeeld de anticonceptiva.
- Veel aandacht gaat naar interacties die leiden tot versnellen of vertragen van de **afbraak** van het substraat ("slachtoffergeneesmiddel") t.h.v. de lever.
  - Vertragen van de afbraak door enzyminhibitoren kan leiden tot een versterkt antwoord, en versnellen van de afbraak door enzyminductoren tot een verminderd antwoord.
  - Uitzonderingen hierop zijn mogelijk. Bij een aantal middelen is de omzetting tot een actieve metaboliet nodig voor het effect (bv. clopidogrel, codeïne, tamoxifen, prasugrel), het zijn "prodrugs". Bij deze middelen is het effect van enzyminhibitie en -inductie omgekeerd: vertragen van de afbraak door enzyminhibitoren leidt tot verminderde omzetting naar het actief geneesmiddel en dus mogelijk tot verminderd antwoord. Voor geneesmiddelen met actieve metabolieten maar die zelf ook actief zijn (bv. tramadol) is de situatie complexer en is het gevolg van enzyminhibitie of -inductie moeilijk te voorspellen.
- **Interacties via CYP450-enzymen**
  - De afbraak van geneesmiddelen t.h.v. de lever gebeurt vooral onder invloed van het cytochroom P450(CYP)-systeem waarin verschillende CYP-iso-enzymen een rol spelen. Bij de mens zijn vooral de iso-enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 belangrijk bij de afbraak van frequent gebruikte geneesmiddelen. In *Tabel Ic.* en *Tabel Ie.* worden de belangrijkste substraten, inhibitoren en inductoren van deze CYP-iso-enzymen vermeld.
  - Sommige geneesmiddelen worden uitsluitend of vooral door één van deze iso-enzymen afgebroken; dikwijls is een geneesmiddel echter substraat van meerdere iso-enzymen.

- Geneesmiddelen, alcohol, roken, pompelmoessap/pomelo en kruiden/plantenextracten kunnen de activiteit van deze iso-enzymen versterken (induceren) of verminderen (inhiberen). Er bestaan minder en meer potente inhibitoren en inductoren, en hun effect hangt ook af van hun concentratie, en dus van de dosis die gebruikt wordt. Ook is er een belangrijke interindividuele variabiliteit. De invloed van een inhibitor of een inductor kan vanzelfsprekend groter zijn indien het slachtoffergeneesmiddel (het substraat) uitsluitend of vooral wordt afgebroken door één iso-enzym, en indien er een nauwe therapeutisch-toxische marge is.
- Interacties t.h.v. de CYP-iso-enzymen kunnen bestudeerd worden *in vitro*, door meten van de plasmaconcentraties, of door het bestuderen van het antwoord op het geneesmiddel. Het vinden van een verandering *in vitro* of van een gewijzigde plasmaconcentratie betekent niet automatisch dat er ook een klinisch relevante verandering in antwoord zal zijn.

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

Tabel Ic. De CYP-iso-enzymen, met hun substraten, inhibitoren en inductoren

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

	Substraten	**Inhibitoren (↑ substraatplasmaconcentratie)**	**Inductoren (↓ substraatplasmaconcentratie)**
CYP1A2	• Agomelatine, amitriptyline, clomipramine, **clozapine**, coffeïne, duloxetine, fezolinetant, **flecaïnide**, fluvoxamine, haloperidol,	• Ciprofloxacine, deferasirox, **fluvoxamine**, ritlecitinib, rucaparib, vemurafenib	• Acalabrutinib, **carbamazepine**, **fenobarbital**, fenytoïne, lazertinib, momelotinib, **primidon**, rifampicine, ritonavir, sigarettenrook,

	imipramine, lidocaïne, melatonine, naproxen, olanzapine, pirfenidon, **pomalidomide**, propranolol, rasagiline, riluzol, ropinirol, ropivacaïne, **theofylline**, tizanidine, **warfarine**, zolmitriptan		teriflunomide
CYP2B6	• Artemether, bupropion, **cyclofosfamide**, efavirenz, esketamine, **ifosfamide**, ketamine, **methadon**, nevirapine, **propofol**, **tramadol**	• Clopidogrel, momelotinib, thiotepa, ticlopidine, voriconazol	• Carbamazepine, cenobamaat, efavirenz, ivosidenib, momelotinib, rifampicine, ritonavir
CYP2C8	• Enzalutamide, etrasimod, loperamide, montelukast, **paclitaxel**, pioglitazon, **repaglinide**, roxadustat, selexipag, **tucatinib**	• Abirateron, **clopidogrel**, co-trimoxazol, deferasirox, linzagolix, selpercatinib, teriflunomide, trimethoprim, tucatinib	• Ivosidenib, rifampicine
CYP2C9	• Abrocitinib, **acenocoumarol**, amitriptyline, atomoxetine, avatrombopag, celecoxib, diclofenac, **edarfitinib**, etrasimod, **fenobarbital**, **fenprocoumon**, **fenytoïne**, fluoxetine,	• Amiodaron, asciminib, capecitabine, ceritinib, co-trimoxazol, fluconazol, fluvoxamine, miconazol, noscapine, rucaparib, sulfamethoxazol, tegafur, voriconazol	• Apalutamide, carbamazepine, dabrafenib, enzalutamide, **fenobarbital**, ivosidenib, **primidon**, **rifampicine**, ritonavir

	flurbiprofen, **gliclazide**, **glimepiride**, ibuprofen, indometacine, irbesartan, losartan, meloxicam, piroxicam, siponimod, **valproïnezuur**, **warfarine**		
CYP2C19	• Abrocitinib, amitriptyline, atomoxetine , **brivaracetam**, **citalopram**, clobazam, clomipramine, clopidogrel (prodrug), **cyclofosfamide** , diazepam, **escitalopram**, esomeprazol, **fenobarbital**, **fenytoïne**, imipramine, labetalol, lansoprazol, mavacamten, omeprazol, pantoprazol, progesteron , proguanil, propranolol, rabeprazol, **valproïnezuur**, venlafaxine, **voriconazol**, warfarine	• Cenobamaat, esomeprazol, **fluconazol**, **fluoxetine**, **fluvoxamine**, isoniazide, modafinil, omeprazol, rucaparib, **ticlopidine**, topiramaat, voriconazol	• **Apalutamide**, efavirenz, enzalutamide, ivosidenib, **rifampicine**
CYP2D6	• Amitriptyline, aripiprazol, atomoxetine, carvedilol, chloorfenamine, **citalopram**, clomipramine,	• Abirateron, amiodaron, berotralsat, **bupropion**, celecoxib, **cinacalcet**, citalopram,	

	clozapine, **codeïne** (prodrug), darifenacine, dextromethorfan, **dihydrocodeïne**, **donepezil**, duloxetine, eliglustat, **escitalopram**, **ethylmorfine** (prodrug), **flecaïnide**, fluoxetine, fluvoxamine, galantamine, **haloperidol**, imipramine, metoclopramide, metoprolol, nebivolol, nortriptyline, **ondansetron**, **oxycodon**, palonosetron, paroxetine, **pomalidomide**, **propafenon**, propranolol, ranolazine, risperidon, tamoxifen (prodrug), tetrabenazine, timolol, tolterodine, **tramadol**, umeclidinium, venlafaxine, zuclopenthixol	difenhydramine, duloxetine, escitalopram, fedratinib, **fluoxetine**, fluvoxamine, mirabegron, **paroxetine**, pitolisant, propafenon, ranolazine, ritonavir, sertraline, **terbinafine**, vemurafenib, venlafaxine	
CYP3A4	• **Abemaciclib**, abirateron, **acalabrutinib**, **alectinib**, **alfentanil**, almotriptan, alprazolam, **amiodaron**, amlodipine, **apixaban**,	• Amiodaron, aprepitant (tijdens de 3 dagen durende behandeling), asciminib, berotralsat, capivasertib, **ceritinib**, ciprofloxacine,	• **Apalutamide**, aprepitant (na afloop van de behandeling), bosentan, **carbamazepine**, cenobamaat, dabrafenib, efavirenz, **enzalutamide**,

	aprepitant, aripiprazol, **asciminib**, **atazanavir**, atogepant, atorvastatine, avanafil, avatrombopag, **axitinib**, bosentan, **bosutinib**, **brigatinib**, bromocriptine, budesonide, **buprenorfine**, cabergoline, **cabozantinib**, cannabidiol, capivasertib, **carbamazepine**, cariprazine, chloormadinon, **cerinitib**, **ciclosporine**, **clarithromycine**, -clobazam, clopidogrel, **cobimetinib**, codeïne, **colchicine**, **crizotinib**, **cyclofosfamide**, **dabrafenib**, darifenacine, darolutamide,darunavir, **dasatinib**, desfesoterodine, desogestrel, dexamethason, diazepam, diënogest, diltiazem, **disopyramide**, **docetaxel**, dolutegravir, **domperidon**, **donepezil**, , drospirenon, dutasteride, ebastine,	**clarithromycine**, **cobicistat**, crizotinib, darunavir, diltiazem, entrectinib, erythromycine, fluconazol, fluvoxamine, fosaprepitant (tijdens de 3 dagen durende behandeling), idebenon, **idelalisib**, imatinib, isavuconazol, **itraconazol**, ivacaftor, **ketoconazol**, lenacapavir, letermovir, lopinavir, netupitant, nilotinib, pompelmoes/pomelo, **posaconazol**, ranolazine, ribociclib, ritlecitinib, **ritonavir**, rucaparib, selpercatinib, ticagrelor, **tucatinib**, verapamil, **voriconazol**	etravirine, fenobarbital, fenytoïne, fosaprepitant (na afloop van de behandeling), ivosidenib, lorlatinib, lumacaftor, **mitotaan**, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, pitolisant, primidon, rifabutine, rifampicine, rifamycine, topiramaat (hoge dosis), sint-janskruid, vemurafenib

	eletriptan, elexacaftor, eliglustat, **encorafenib**, **enfortumab vedotin**, **enzalutamide**, **entrectinib**, eplerenon, eravacycline, ergotamine, **erdafitinib,** **erlotinib**, **erythromycine**, esomeprazol, estradiol, estriol, ethinylestradiol, etonogestrel, etrasimod, **everolimus**, **fedratinib**, felodipine, **fentanyl**, fesoterodine, finasteride, finerenon, fluticason, fosaprepitant, galantamine, **gefitinib**, gestodeen, **gilteritinib**, **guanfacine**, **haloperidol**, hydrocortison, **ibrutinib**, **idelalisib**, **imatinib**, indacaterol, **irinotecan**, isavuconazol, **itraconazol**, ivabradine, ivacaftor, ivosidenib, **kinidine**, **kinine**, **lapatinib**, lansoprazol, lazertinib,		

	lenacapavir, **lenvatinib**, lercanidipine, letermovir, levonorgestrel, lidocaïne, linagliptine, loperamide, **lopinavir**, **lorlatinib**, macitentan, maraviroc, maribavir, mavacamten, **methadon**, methylprednisolon, midazolam, **midostaurine**, naldemedine, netupitant, nevirapine, nicardipine, nifedipine, **nilotinib**, nimodipine, nirmatrelvir, nomegestrol, norelgestromin, oestrogenen, oestroprogestagenen, **olaparib**, omeprazol, ondansetron, **osimertinib**, oxybutynine, **oxycodon**, **palbociclib**, pantoprazol, **pazopanib**, **pemigatinib**, **pimozide**, **pitolisant**, **pomalidomide**, **ponatinib**, progestagenen, propranolol, quetiapine, ranolazine, reboxetine,		

	regorafenib, relugolix, **rilpivirine**, **ribociclib**, rifabutine, rimegepant, ripretinib, risperidon, ritonavir, **rivaroxaban**, **ruxolitinib**, salmeterol, selexipag, **selpercatinib**, selumetinib, sildenafil, simvastatine, siponimod, **sirolimus**, solifenacine, **sonidegib**, **sorafenib**, **sunitinib**, **tacrolimus**, tadalafil, **tamoxifen**, tezacaftor, ticagrelor, **tofacitinib**, tolterodine, tolvaptan, **trabectedine**, trazodon, triazolam, **tucatinib**, ulipristal, upadacitinib, **vandetanib**, vardenafil, velpatasvir, **vemurafenib**, **venetoclax**, venlafaxine, verapamil, vibegron, **vinblastine**, **vincristine**, **vinorelbine**, voclosporine,		

	voriconazol, **zanubrutinib**, zolpidem, zopiclon		

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

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

Substraten	**Inhibitoren (↑ substraatplasmaconcentratie)**	**Inductoren (↓ substraatplasmaconcentratie)**
Acalabrutinib, **afatinib**, **alfentanil**, ambrisentan, amisulpride, amitriptyline, **apixaban**, **atazanavir**, atogepant, atorvastatine, **azithromycine**, berotralsat, budesonide, canagliflozine, carvedilol, **ceritinib**, cetirizine, **ciclosporine**, **citalopram**, clopidogrel, **cobimetinib**, **colchicine**, **dabigatran**, **dabrafenib**, **dasatinib**, **daunorubicine**, desloratidine, dexamethason, **digoxine**, diltiazem, **docetaxel**, **domperidon**, **doxorubicine**, **droperidol**, **edoxaban**, eletriptan, eliglustat, emtricitabine, **erlotinib**, **erythromycine**, ethinylestradiol, **etoposide**, **everolimus**, **fentanyl**, fexofenadine, fidaxomicine, **gefitinib**, **gilteritinib**, glecaprevir, **imatinib**, indacaterol, **irinotecan**, **itraconazol**, **lapatinib**, **larotrectinib**, ledipasvir, lenacapavir, **lenvatinib**, linagliptine, loperamide, loratadine, maraviroc, mefloquine, methylprednisolon, mirabegron, **mitomycine**, **morfine**, naldemedine, naloxon, **nilotinib**, **niraparib**, **nintedanib**, nortriptyline, odevixibat, **ondansetron**, oseltamivir, **paclitaxel**, paroxetine, pibrentasvir, **pomalidomide**, **posaconazol**, prednison, raltegravir, ranolazine, relugolix, rifaximine, rifampicine, rimegepant, riociguat, ripretinib, risperidon, ritonavir, **rivaroxaban**, saxagliptine, sertraline, silodosine, **sirolimus**, sitagliptine, sofosbuvir, **sorafenib**, **sunitinib**, **tacrolimus**, **talazoparib**, tenofovir, **tepotinib**, ticagrelor, tolvaptan, **topotecan**,	**Amiodaron**, azithromycine, berotralsat, **ciclosporine**, **clarithromycine**, diltiazem, erdafitinib, erythromycine, glecaprevir, idebenon, isavuconazol, **itraconazol**, ivacaftor, ivosidenib, **ketoconazol**, **lapatinib**, ledipasvir, lenacapavir, momelotinib, pibrentasvir, propafenon, ranolazine, **ritonavir**, rucaparib, **tepotinib**, ticagrelor, tucatinib, vandetanib, velpatasvir, venetoclax, **verapamil**, vibegron, voclosporine, voxilaprevir	Carbamazepine, ivosidenib, **rifampicine**, **sint-janskruid**

trabectedine, **tucatinib**, umeclidinium, velpatasvir, **venetoclax**, venlafaxine, verapamil, vibegron, vilanterol, **vinblastine**, **vincristine**, **vinorelbine**, **vismodegib**, voxilaprevir		

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

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

	Substraat van	**Inhibitor van**	**Inductor van**
abemaciclib	**3A4**		
abirateron	3A4	2D6	
abrocitinib	2C9 2C19		
acalabrutinib	**3A4 P-gp**	3A4	1A2
acenocoumarol	**2C9**		
afatinib	**P-gp**		
agomelatine	1A2		
alectinib	**3A4**		
alfentanil	**3A4 P-gp**		
almotriptan	3A4		
alprazolam	3A4		
ambrisentan	P-gp		
amiodaron	**3A4**	2C9 2D6 3A4 **P-gp**	
amisulpiride	P-gp		
amitriptyline	1A2 2C9 2C19 2D6 P-gp		
amlodipine	3A4		
apalutamide			2C9 **2C19 3A4**
apixaban	**3A4 P-gp**		
aprepitant	3A4	3A4 (tijdens de 3 dagen durende behandeling)	3A4 (na afloop van de behandeling)
aripiprazol	2D6 3A4		
artemether	**2B6**		
asciminib	**3A4**	3A4 2C9	
asenapine		3A4	
atazanavir	**3A4 P-gp**		
atogepant	3A4 P-gp		

atomoxetine	2C9 2C19 2D6		
atorvastatine	3A4 P-gp		
avanafil	3A4		
avatrombopag	2C9 3A4		
axitinib	**3A4**		
azithromycine	**P-gp**	P-gp	
berotralstat	P-gp	2D6 3A4 P-gP	
bosentan	3A4		3A4
bosutinib	**3A4**		
brigatinib	**3A4**		
brivaracetam	**2C19**		
bromocriptine	3A4		
budesonide	3A4 P-gp		
buprenorfine	**3A4**		
bupropion	2B6	**2D6**	
cabergoline	3A4		
cabozantinib	**3A4**		
canagliflozine	P-gp		
cannabidiol	3A4		
capivasertib	3A4	3A4	
capecitabine		2C9	
carbamazepine	**3A4**		**1A2** 2B6 2C9 **3A4** P-gp
cariprazine	3A4		
carvedilol	2D6 P-gp		
celecoxib	2C9	2D6	
cenobamaat		2C19	2B6 3A4
ceritinib	**3A4 P-gp**	2C9 **3A4**	
cetirizine	P-gp		
chloormadinon	3A4		
ciclosporine	**3A4 P-gp**	**P-gp**	
cinacalcet		**2D6**	
ciprofloxacine		1A2 3A4	
citalopram	**2C19 2D6 P-gp**	2D6	
clarithromycine	**3A4**	**3A4 P-gp**	

clobazam	2C19 3A4		
clomipramine	1A2 2C19 2D6		
clopidogrel (prodrug)	2C19 3A4 P-gp	2B6 **2C8**	
clozapine	**1A2 2D6**		
cobicistat		**3A4**	
cobimetinib	**3A4 P-gp**		
codeïne (prodrug)	**2D6** 3A4		
coffeïne	1A2	1A2	
colchicine	**3A4 P-gp**		
co-trimoxazol		2C8 2C9	
crizotinib	**3A4**	3A4	
cyclofosfamide	**2B6 2C19 3A4**		
dabigatran	**P-gp**		
dabrafenib	**3A4 P-gp**		2C9, 3A4
darifenacine	2D6 3A4		
darunavir	3A4	3A4	
darolutamide	3A4		
dasatinib	**3A4 P-gp**		
daunorubicine	**P-gp**		
deferasirox		1A2 2C8	
desfesoterodine	3A4		
desloratadine	P-gp		
desogestrel	3A4		
dexamethason	3A4 P-gp		
dextromethorfan	2D6		
diazepam	2C19 3A4		
diclofenac	2C9		
diënogest	3A4		
difenhydramine		2D6	
digoxine	**P-gp**		
dihydrocodeïne	**2D6**		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp	
disopyramide	**3A4**		
docetaxel	**3A4 P-gp**		

dolutegravir	3A4		
domperidon	**3A4 P-gp**		
donepezil	**2D6 3A4**		
doxorubicine	**P-gp**		
droperidol	**P-gp**		
drospirenon	3A4		
duloxetine	1A2 2D6	2D6	
dutasteride	3A4		
ebastine	3A4		
edarfitinib	**2C9 3A4**		
edoxaban	**P-gp**		
efavirenz	2B6		2B6 2C19 3A4
eletriptan	3A4 P-gp		
elexacaftor	3A4		
eliglustat	2D6 3A4 P-gp		
emtricitabine	P-gp		
encorafenib	**3A4**		
enfortumab vedotin	**3A4**		
entrectinib	**3A4**	3A4	
enzalutamide	**2C8 3A4**		2C9 2C19 **3A4**
eplerenon	3A4		
eravacycline	3A4		
erdafitinib	2C9 3A4	P-gp	
ergotamine	3A4		
erlotinib	**3A4 P-gp**		
erythromycine	**3A4 P-gp**	3A4 P-gp	
escitalopram	**2C19 2D6**	2D6	
esketamine	2B6		
esomeprazol	2C19 3A4	2C19	
estradiol	3A4		
estriol	3A4		
ethinylestradiol	3A4 P-gp		
ethylmorfine (prodrug)	**2D6**		
etonogestrel	3A4		

etoposide	**P-gp**		
etrasimod	2C8 2C9 3A4		
etravirine			3A4
everolimus	**3A4 P-gp**		
fedratinib	**3A4**	2D6	
felodipine	3A4		
fenobarbital	**2C19**		**1A2 2C9** 3A4
fenprocoumon	**2C9**		
fentanyl	**3A4 P-gp**		
fenytoïne	**2C9 2C19**		1A2 3A4
fesoterodine	3A4		
fexofenadine	P-gp		
fezolinetant	1A2		
fidaxomicine	P-gp		
finasteride	3A4		
finerenon	3A4		
flecaïnide	**1A2 2D6**		
fluconazol		2C9 **2C19** 3A4	
fluoxetine	2C9 2D6	2C19 **2D6**	
flurbiprofen	2C9		
fluticason	3A4		
fluvoxamine	1A2 2D6	**1A2** 2C9 **2C19** 2D6 3A4	
fosaprepitant	3A4	3A4 (tijdens de 3 dagen durende behandeling)	3A4(na afloop van de behandeling)
galantamine	2D6 3A4		
gefitinib	**3A4**		
gestodeen	3A4		
gilteritinib	**3A4 P-gp**		
glecaprevir	P-gp	P-gp	
gliclazide	**2C9**		
glimepiride	**2C9**		
guanfacine	**3A4**		
haloperidol	**1A2 2D6 3A4**		
hydrocortison	3A4		

ibuprofen	2C9		
ibrutinib	**3A4**		
idebenon		3A4 P-gp	
idelalisib	**3A4**	**3A4**	
ifosfamide	**2B6**		
imatinib	**3A4 P-gp**	3A4	
imipramine	1A2 2C19 2D6		
indacaterol	3A4 P-gp		
indometacine	2C9		
irbesartan	2C9		
irinotecan	**3A4 P-gp**		
isavuconazol	3A4	3A4 P-gp	
isoniazide		2C19	
itraconazol	**3A4 P-gp**	**3A4 P-gp**	
ivabradine	3A4		
ivacaftor	3A4	3A4 P-gp	
ivosidenib	3A4	P-gp	2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp
ketamine	2B6		
ketoconazol		**3A4 P-gp**	
kinidine	**3A4**		
kinine	**3A4**		
labetalol	2C19		
lansoprazol	2C19 3A4		
lapatinib	**3A4 P-gp**	**P-gp**	
lazertinib	**3A4**		1A2
larotrectinib	**P-gp**	3A4	
ledipasvir	P-gp	P-gp	
lenacapavir	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
lenvatinib	**3A4 P-gp**		
lercanidipine	3A4		
letermovir	3A4	3A4	2C19
levonorgestrel	3A4		
lidocaïne	1A2, 3A4		

linagliptine	3A4 P-gp		
linzagolix		2C8	
loperamide	2C8 3A4 P-gp		
lopinavir	**3A4**	3A4	
loratidine	P-gp		
lorlatinib	**3A4**		3A4
losartan	2C9		
lumacaftor			3A4
macitentan	3A4		
maraviroc	3A4 P-gp		
maribavir	3A4	P-gp	
mavacamten	2C19 3A4		
mefloquine	P-gp		
melatonine	1A2		
meloxicam	2C9		
methadon	**2B6 3A4**		
methylprednisolon	3A4 P-gp		
metoclopramide	2D6		
metoprolol	2D6		
miconazol		2C9	
midazolam	3A4		
midostaurine	**3A4**		
mirabegron	P-gp	2D6	
mitomycine	**P-gp**		
mitotaan			**3A4**
modafinil		2C19	3A4
momelotinib		2B6 P-gp	1A2 2B6
montelukast	2C8		
morfine	**P-gp**		
naldemedine	3A4 P-gp		
naloxon	P-gp		
naproxen	1A2		
nebivolol	2D6		
netupitant	3A4	3A4	

nevirapine	2B6 3A4		3A4
nicardipine	3A4		
nifedipine	3A4		
nilotinib	**3A4 P-gp**	3A4	
nimodipine	3A4		
nintedanib	**P-gp**		
niraparib	**P-gp**		
nirmatrelvir	3A4		
nomegestrol	3A4		
norelgestromin	3A4		
norfloxacine		1A2	
nortriptyline	2D6 P-gp		
noscapine		2C9	
odevixibat	P-gp		
oestrogenen	**3A4**		
oestroprogestagenen	**3A4**		
olanzapine	1A2		
olaparib	**3A4**		
omeprazol	2C19 3A4	2C19	
ondansetron	**2D6 3A4 P-gp**		
oseltamivir	P-gp		
osimertinib	**3A4**		
oxcarbazepine			3A4
oxybutynine	3A4		
oxycodon	**2D6 3A4**		
paclitaxel	**2C8 P-gp**		
palbociclib	**3A4**		
palonosetron	2D6		
pantoprazol	2C19 3A4		
paroxetine	2D6 P-gp	**2D6**	
pazopanib	**3A4**		
pemigatinib	3A4		
pibrentasvir	P-gp	P-gp	
pimozide	**3A4**		

pioglitazon	2C8		
pirfenidon	1A2		
piroxicam	2C9		
pitolisant	**3A4**	2D6	3A4
pomalidomide	**1A2 2D6 3A4 P-gp**		
pomelo		3A4	
pompelmoes		3A4	
ponatinib	**3A4**		
posaconazol	**P-gp**	**3A4**	
prednison	P-gp		
primidon			**1A2 2C9** 3A4
progestagenen	**3A4**		
progesteron	**2C19**		
proguanil	2C19		
propafenon	**2D6**	2D6 P-gp	
propofol	**2B6**		
propranolol	1A2 2D6 2C19 3A4		
quetiapine	3A4		
rabeprazol	2C19		
raltegravir	P-gp		
ranolazine	2D6 3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	
rasagiline	1A2		
repaglinide	**2C8**		
reboxetine	3A4		
regorafenib	**3A4**		
relugolix	3A4, P-gp		
ribociclib	**3A4**	3A4	
rifabutine	3A4		3A4
rifampicine	P-gp		1A2 2B6 2C8 2C9 **2C19 3A4 P-gp**
rifamycine			3A4
rifaximine	P-gp		
riluzol	1A2		
rilpivirine	**3A4**		

rimegepant	3A4 P-gp		
riociguat	2C8 P-pg		
ripretinib	3A4 P-gp		
risperidon	2D6 3A4 P-gp		
ritlecitinib	1A2 3A4		
ritonavir	3A4 P-gp	2D6 **3A4 P-gp**	1A2 2B6 2C9
rivaroxaban	**3A4 P-gp**		
ropinirol	1A2		
ropivacaïne	1A2		
roxadustat	2C8		
rucaparib		1A2 2C9 2C19 3A4 P-gp	
ruxolitinib	**3A4**		
salmeterol	3A4		
saxagliptine	P-gp		
selexipag	2C8 3A4		
selpercatinib	**3A4**	2C8 3A4	
selumetinib	3A4		
sertraline	P-gp	2D6	
sigarettenrook			1A2
sildenafil	3A4		
silodosine	P-gp		
simvastatine	3A4		
sint-janskruid			2C19 3A4 **P-gp**
siponimod	2C9 3A4		
sirolimus	**3A4 P-gp**		
sitagliptine	P-gp		
sofosbuvir	P-gp		
solifenacine	3A4		
sonidegib	**3A4**		
sorafenib	**3A4 P-gp**		
sulfamethoxazol		2C9	
sunitinib	**3A4 P-gp**		
tacrolimus	**3A4 P-gp**		
tadalafil	3A4		

tamoxifen (prodrug)	**2D6 3A4**		
talazoparib	**P-gp**		
tegafur		2C9	
tenofovir	P-gp		
tepotinib	**P-gp**	P-gp	
terbinafine		**2D6**	
teriflunomide		2C8	1A2
tetrabenazine	2D6		
tezacaftor	3A4		
theofylline	**1A2**		
thiotepa		2B6	
ticagrelor	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ticlopidine		2B6 **2C19**	
timolol	2D6		
tizanidine	1A2		
tofacitinib	3A4		
tolterodine	2D6 3A4		
tolvaptan	3A4 P-gp		
topiramaat		2C19	3A4 (aan hoge dosis)
topotecan	**P-gp**		
trabectedine	**3A4 P-gp**		
tramadol	**2B6 2D6**		
trazodon	3A4		
treprostinil	2C8		
triazolam	3A4		
trimethoprim		2C8	
tucatinib	**2C8 3A4 P-gp**	2C8 **3A4** P-gp	
ulipristal	3A4		
umeclidinium	2D6 P-gp		
upadacitinib	3A4		
valproïnezuur	**2C9 2C19**		
vandetanib	**3A4**	P-gp	
vardenafil	3A4		
velpatasvir	3A4 P-gp	P-gp	

vemurafenib	**3A4**	2D6	3A4
venetoclax	**3A4 P-gp**	P-gp	
venlafaxine	2D6 2C19 3A4 P-gp	2D6	
verapamil	3A4 P-gp	3A4 **P-gp**	
vibegron	3A4 P-gp	P-gp	
vilanterol	P-gp		
vinblastine	**3A4 P-gp**		
vincristine	**3A4 P-gp**		
vinorelbine	**3A4 P-gp**		
vismodegib	**P-gp**		
voclosporine	3A4	P-gp	
voriconazol	**2C19 3A4**	2B6 2C9 2C19 **3A4**	
voxilaprevir	P-gp	P-gp	
warfarine	**1A2 2C9 2C19**		
zanubritinib	**3A4**		
zolmitriptan	1A2		
zolpidem	3A4		
zopiclon	3A4		
zuclopenthixol	2D6		

INL. 6.4. Geneesmiddelen bij zwangerschap

- Hieronder vindt u de algemene principes over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.6.*
- *Zie ook Folia december 2006* en *Folia februari 2019*.
- **Foliumzuur** wordt pre- en periconceptioneel (tot op het einde van het 1ste trimester) toegediend ter preventie van neuraalbuisdefecten (*zie 14.2.2.6.*).
- **Sommige niet-levende vaccins** worden door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) expliciet aanbevolen aan zwangere vrouwen: vaccin tegen influenza (*zie 12.1.1.5.*), vaccin tegen kinkhoest (*zie 12.1.2.3.*) en, indien geen eerdere vaccinatie, tetanus-primovaccinatie (*zie 12.1.2.1.*). De HGR vaccinatie tegen COVID-19 aan bij zwangere vrouwen met comorbiditeit of met een verwachte hoogrisicozwangerschap, ongeacht de fase van de zwangerschap (*zie 12.1.1.16.*). In verband met RSV-vaccinatie van de zwangere vrouw ter bescherming van de zuigeling, *zie 12.1.1.18.*. Levende vaccins worden best niet toegediend tijdens de zwangerschap (*zie 12.1.* > Zwangerschap en borstvoeding).
- **Weeg steeds de voor- en nadelen voor moeder en (ongeboren) kind af** indien bij een zwangere vrouw een geneesmiddel werkelijk aangewezen is. Hierbij moet ook rekening gehouden worden met de risico's van het niet behandelen van de moeder voor moeder en kind. In een aantal gevallen zijn de voordelen van (chronische) behandelingen groter dan de mogelijke nadelen (bv bij epilepsie, ernstig astma of sommige zeer ernstige depressieve beelden).
- Waar mogelijk zal men een geneesmiddel kiezen dat reeds sinds lange tijd en frequent gebruikt is en waarvoor geen aanwijzingen voor schadelijkheid zijn naar voren gekomen. Tijdens de zwangerschap

worden bijvoorbeeld paracetamol bij koorts en pijn, en penicillines bij infecties als de meest veilige keuze beschouwd. In ieder geval dient steeds gezocht te worden naar de laagst mogelijke effectieve dosis en gestreefd te worden naar de kortst mogelijke behandelingsduur.

- In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) wordt dikwijls een defensieve houding aangenomen (bv. "niet gebruiken bij gebrek aan voldoende gegevens"). In de SKP's van de verschillende specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel worden op basis van dezelfde gegevens soms verschillende standpunten ingenomen (gaande van een absolute contra-indicatie tot "gebruik als de verwachte voordelen opwegen tegen het risico"). Het BCFI gebruikt daarom andere bronnen dan de SKP als primaire bron voor de waarschuwingen in het Repertorium (*zie Inl.2.6.*).
- **Terminologie**. Met de term "teratogeen" wordt klassiek bedoeld dat er een risico is van structurele aangeboren afwijkingen (ontbreken of verkeerde aanleg van een orgaan), maar meer en meer wordt de term gebruikt voor alle mogelijke negatieve uitkomsten van blootstelling aan een geneesmiddel tijdens de zwangerschap: gaande van structurele aangeboren afwijkingen tot miskraam of doodgeboorte, vroeggeboorte, groeivertraging, farmacologische effecten bij de pasgeborene en ontwikkelingsstoornissen bij het opgroeiende kind.
- **Basisrisico.** Bij elke zwangerschap, dus ook als er geen geneesmiddelen gebruikt worden, is er een risico van 10 tot 15% op een miskraam en een risico van 2 tot 4 % op het krijgen van een baby met aangeboren afwijkingen. De vraag is dan ook of een geneesmiddel dit risico verhoogt. In het artikel "Welke geneesmiddelen verhogen het risico op een spontane abortus" in *Folia oktober 2025* vermelden we de "teratogene geneesmiddelen met een bewezen risico op miskraam", de "teratogene geneesmiddelen die zeer waarschijnlijk gepaard gaan met een risico op miskraam", de "geneesmiddelen die de innesteling van het embryo belemmeren" en de "geneesmiddelen die uteruscontracties opwekken".
- **Probleemstelling.** Slechts voor een aantal geneesmiddelen is een nadelig effect op het ongeboren kind onomstotelijk bewezen (zie verder). Voor de meeste geneesmiddelen is de situatie niet duidelijk, en kan de veiligheid niet worden gegarandeerd: er bestaat bijvoorbeeld geen of onvoldoende gedocumenteerde ervaring bij de mens (zeker voor recent geïntroduceerde geneesmiddelen), of er zijn slechts anekdotisch afwijkingen gerapporteerd, wat geen conclusies toelaat. Vaak is er alleen informatie uit dierstudies: deze kan slechts zeer beperkt geëxtrapoleerd worden naar de mens, maar kan wel inzicht geven in de mechanismen van toxiciteit. In het algemeen geldt voor een teratogene stof dat bij een verhoging van de dosering en/of de duur van de behandeling het risico op aangeboren afwijkingen en functionele stoornissen ook toeneemt. Sommige geneesmiddelen of hun metabolieten kunnen schadelijk zijn als ze vóór de conceptie zijn gebruikt. Dit kan het geval zijn bij geneesmiddelen met een lange halfwaardetijd (bv. acitretine, amiodaron).
- De kans op het ontstaan van schade door geneesmiddelen is afhankelijk van **het moment in de zwangerschap waarop het geneesmiddel wordt gebruikt.** Men dient er wel op bedacht te zijn dat embryo/foetotoxische geneesmiddelen met lange halfwaardetijd (bv. acitretine, amiodaron) geruime tijd vóór de conceptie moeten worden gestopt, met eventueel overschakelen naar een ander geneesmiddel.
  - In het **eerste trimester van de zwangerschap** zijn er twee belangrijke periodes.
    - **Periode tussen de conceptie en volledige implantatie** (periode van ongeveer twee weken na de conceptie, dus tot ongeveer 28 dagen na de eerste dag van de laatste menstruatie). Als er in deze periode blootstelling aan een teratogene stof plaatsvindt, geldt waarschijnlijk altijd een alles-of-niets-principe: ofwel volgt er een miskraam, ofwel een zwangerschap waarbij het basisrisico op een kind met aangeboren afwijkingen hetzelfde is als bij een niet-blootgestelde zwangerschap.
    - **Vervolg van het eerste trimester van de zwangerschap (in principe tot en met 12 weken na de eerste dag van de laatste menstruatie).** Bij toediening in die periode bestaat voor een aantal geneesmiddelen een bewezen risico van structurele afwijkingen, bijvoorbeeld bepaalde anti-epileptica (met het hoogste risico voor valproïnezuur, maar ook bv. topiramaat), meerdere antitumorale geneesmiddelen, methotrexaat (ook in de lage dosering gebruikt bij inflammatoire aandoeningen), vitamine K-antagonisten, geslachtshormonen, bepaalde immunosuppressiva (bv. antilymfocytaire immunoglobulinen, mycofenolzuur, everolimus en sirolimus), misoprostol, de

orale retinoïden (bv. acitretine, isotretinoïne), thalidomide (en naar analogie ook lenalidomide en pomalidomide), hooggedoseerd vitamine A, finasteride en dutasteride, en lithium. Voor meer details, zie de rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* bij deze geneesmiddelen in het Repertorium.

- Toegediend in de loop van het tweede **trimester (in principe van 13 weken tot en met 26 weken zwangerschap) en derde trimester (in principe van 27 weken tot en met 40 weken zwangerschap)**, kunnen sommige geneesmiddelen aanleiding geven tot functionele stoornissen. Het gaat bijvoorbeeld om ACE-inhibitoren, sartanen, vitamine K-antagonisten, β-blokkers, NSAID's, salicylaten, tetracyclines, thyreostatica, amiodaron. Voor meer details, zie de rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* bij deze geneesmiddelen in het Repertorium. Bijvoorbeeld, acetylsalicylzuur in hoge dosis en NSAID's zijn gecontra-indiceerd vanaf de 20ste zwangerschapsweek.
- Gebruik in **de laatste weken van de zwangerschap** van benzodiazepines en Z-drugs, opioïden, antidepressiva en antipsychotica kan leiden tot nadelige farmacologische effecten bij de pasgeborene, onder andere onthoudingsverschijnselen. Voor meer details, zie de rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* bij deze geneesmiddelen in het Repertorium.
- Bij toediening **kort vóór de bevalling** kunnen geneesmiddelen invloed hebben op de weeën (bv. weeënremmend effect door β2-mimetica) en het bloedverlies (bv. toename door SSRI's, SNRI's, vortioxetine, acetylsalicylzuur en NSAID's). Voor meer details, zie de rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* bij deze geneesmiddelen in het Repertorium.
- Geneesmiddelen die worden toegediend aan de moeder **tijdens de bevalling** kunnen acute problemen stellen bij de pasgeborene. Het gaat bijvoorbeeld om opioïden en lokale en systemische anesthetica. Voor meer details, zie de rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* bij deze geneesmiddelen in het Repertorium.

- Er is ook toenemende aandacht voor de mogelijkheid van *behavioural teratology*, d.w.z. het optreden van *neurologische ontwikkelingsstoornissen* (ontwikkelingsachterstand, aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit (ADHD), en autismespectrum-stoornissen) bij kinderen die in utero zijn blootgesteld aan een geneesmiddel. Tot nu toe is dit vooral beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital, fenytoïne en topiramaat), waarbij met valproïnezuur het grootste risico lijkt te bestaan [*zie Folia maart 2015* en *Folia april 2023*]. In verband met topiramaat: *zie Folia februari 2024*
- Risico's van geneesmiddelen bij mannen met kinderwens [*zie ook Folia mei 2024*]
  - Bepaalde geneesmiddelen, zoals finasteride en SSRI's, kunnen de spermakwaliteit beïnvloeden. Dit is meestal reversibel na stopzetting van de behandeling.
  - Beperkt onderzoek wijst niet op een verhoogd teratogeen risico van geneesmiddelen gebruikt door de vader in de periode vlak voor de conceptie, behalve mogelijk bij valproïnezuur. Sommige gegevens suggereren een verhoogd risico is op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen wiens vader in de drie maanden vóór de bevruchting valproaat gebruikte [*zie Folia mei 2024* en *Franse studie (november 2025)*], al tonen andere recente recente studies geen hoger risico (*Lareb*). Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC beoordeelt de evidentie als inconsistent en de causaliteit als onzeker. Veiligheidshalve, in afwachting van de resultaten van een grote lopende studie, behoudt het de risicobeperkende maatregelen die het in 2024 heeft geformuleerd [*zie Folia mei 2024*].
- De gezondheidsinstanties hebben voor een aantal geneesmiddelen **risicobeperkende maatregelen genomen om blootstelling in utero te vermijden**: zie het **symbool ▼ ter hoogte van de specialiteiten.** Het gaat om de specialiteiten op basis van valproïnezuur, topiramaat, acitretine, isotretinoïne, thalidomide, pomalidomide, lenalidomide, mycofenolzuur, macitentan, mavacamten, vismodegib, sonidegib, fingolimod, ozanimod, ponesimod, siponimod, hydroxycarbamide (bij sikkelcelziekte), leflunomide, teriflunomide (de lijst is mogelijk niet exhaustief).

INL. 6.5. Geneesmiddelen bij borstvoeding

- Hierna volgen de algemene principes over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de periode van

borstvoeding. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl.2.6*.

- Een aantal geneesmiddelen met **intrinsieke orgaantoxiciteit** die in hoge concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding: bv. antitumorale middelen, lithium.
- Daarnaast moet men ook voorzichtig zijn met geneesmiddelen die een **sederend effect** hebben: bv. opioïden (*zie Folia december 2006* in verband met codeïne), benzodiazepines en Z-producten, en sederende antihistaminica.
- De meeste geneesmiddelen kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt mits **observatie** van het kind; het is belangrijk, waar mogelijk, de borstvoeding voort te zetten.
- **Het tijdstip van geneesmiddelinname heeft belang, vooral bij eenmalig of occasioneel gebruik.** Voor kortwerkende geneesmiddelen (korte halfwaardetijd of geen vertraagde vrijstelling) wordt geadviseerd om het geneesmiddel, indien mogelijk, te geven onmiddellijk na een borstvoeding: aangezien de geneesmiddelenconcentratie in de moedermelk meestal de concentratie in het plasma volgt, wordt hierdoor bij de volgende borstvoeding de piekconcentratie vermeden.
- Een aantal geneesmiddelen **stimuleren de lactatie** (dopamine-antagonisten zoals domperidon, metoclopramide, antipsychotica). Domperidon wordt soms gebruikt om de lactatie te bevorderen, maar of dit klinisch relevante voordelen biedt, is controversieel [*zie Folia november 2017*].
- Sommige geneesmiddelen kunnen **de lactatie remmen**: vooral geneesmiddelen met dopaminerg effect, geneesmiddelen met vasoconstrictorische eigenschappen en mogelijk ook diuretica en antihistaminica [*zie Folia mei 2023*].
- Voor de ergotderivaten **bromocriptine en cabergoline** wordt lactatieremming als **indicatie vermeld in de SKP**. Bromocriptine en cabergoline kunnen gebruikt worden wanneer lactatieremming gewenst is door de vrouw of om medische redenen, en niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn (voor bromocriptine is indicatie in SKP beperkt tot vrouwen bij wie borstvoeding moet vermeden worden). Postpartum zijn bij de moeder zeer zelden ernstige cardiovasculaire, neurologische en psychiatrische ongewenste effecten gerapporteerd *Repertorium hoofdstuk 6.8.* en *Folia november 2014*.

INL. 6.6. Geneesmiddelen bij oudere patiënten

Ouderen: een kwetsbare groep die veel geneesmiddelen gebruikt

- Hoewel ouderen een zeer heterogene groep vormen, zijn ze over het algemeen kwetsbaarder als het gaat om geneesmiddelen. Bij ouderen spelen verschillende factoren een rol: multimorbiditeit en daaraan verbonden polyfarmacie, alsook een verhoogd risico op geneesmiddeleninteracties en een verhoogde gevoeligheid voor ongewenste effecten, door farmacodynamische en farmacokinetische wijzigingen (o.a. door een verminderde nier- en leverfunctie).
- Oudere patiënten en patiënten met multimorbiditeit worden bovendien vaak uitgesloten van klinische studies, waardoor de beschikbare gegevens om de risico-batenverhouding van een geneesmiddel voor deze populatie correct te beoordelen, beperkt zijn.

Gepast voorschrijven: uitdagingen en hulpmiddelen

- **Een voorschrift** voor een patiënt wordt **beschouwd als gepast wannee**r de risico-batenverhouding van elk geneesmiddel bekend is en aanvaardbaar wordt geacht, de voorgeschreven doses correct zijn en de farmaceutische vorm van het geneesmiddel aangepast is om de therapietrouw te bevorderen.
- Verschillende soorten problemen kunnen zich voordoen:
  - Er is sprake van overmedicatie en het onnodig voortzetten van een chronische behandeling.
  - Er is sprake van ondermedicatie, waarbij een risico of pathologie niet wordt behandeld, hoewel een passende behandeling gerechtvaardigd zou zijn.
  - De vorm en/of dosering is niet afgestemd op de patiënt.
  - Er zijn ongewenste effecten en/of interacties tussen geneesmiddelen.
  - Voorschrijfcascades: een ongewenst effect wordt geïnterpreteerd als een nieuw medisch probleem, waarvoor dan een nieuw geneesmiddel wordt voorgeschreven. Om voorschrijfcascades te vermijden

is het belangrijk om bij nieuwe symptomen te overwegen of een geneesmiddel aan de basis ligt, zeker na een recente start of dosisaanpassing. Zie *Folia december 2025* voor veel voorkomende problematische voorschrijfcascades.
    - Er zijn problemen met de therapietrouw.
- De veiligheid van de geneesmiddelen is een bijzonder cruciaal criterium voor de kwetsbare ouderen, die vaak te maken hebben met multimorbiditeit en polyfarmacie. Een **regelmatig medicatienazicht** wordt aanbevolen, vooral bij oudere patiënten die meer dan vijf geneesmiddelen chronisch gebruiken, en bij voorvallen die kunnen wijzen op ongepast gebruik (een val, een malaise,…). In dergelijke situaties is een klein potentieel voordeel op het vlak van de symptomen of het risico op langere termijn niet altijd voldoende om de nadelen van de behandeling te rechtvaardigen. Dan moet het stopzetten van bepaalde geneesmiddelen soms worden overwogen (*Deprescribing*; *zie Inl.6.7.*), maar het is essentieel om dat vooraf te bespreken met de patiënt (en eventueel met de mensen in de naaste omgeving van de patiënt). Er bestaan hulpmiddelen zoals de STOPP/START-criteria, de Beers-lijst, de MAI of de GheOPS-tool, om de geschiktheid van elk geneesmiddel voor een bepaalde patiënt te beoordelen (*zie ook Inl.6.7.*).
- Een **Therapeutisch formularium**, waarin geneesmiddelen worden geselecteerd voor een specifieke patiëntenpopulatie, is ook een middel om het rationeel gebruik van geneesmiddelen te bevorderen. Verschillende organisaties, waaronder de Wereldgezondheidsorganisatie (*WHO*), raden het gebruik van zo'n formularium aan. Het **"Formularium Ouderenzorg"** is een **lijst met geneesmiddelen die speciaal geselecteerd zijn voor gebruik bij zeer oude personen:** voor meer uitleg over het Formularium Ouderenzorg en voor uitleg over de rubriek "Oudere patiënten" in het Repertorium, *zie Inl.2.7.*.

INL. 6.7. "*Deprescribing*"

- "Deprescribing" is een integraal onderdeel van het voorschrijfproces. Wanneer een geneesmiddel ongeschikt of onnodig is geworden, moet worden overwogen om het te verminderen of stop te zetten. Het is essentieel om dat vooraf te bespreken met de patiënt (en eventueel met de mensen in de naaste omgeving van de patiënt).
- Een **regelmatig medicatienazicht** wordt aanbevolen voor patiënten die meer dan vijf geneesmiddelen chronisch gebruiken, en bij voorvallen die kunnen wijzen op ongepast gebruik (een val, een malaise,…). Voor meer informatie hierover, *zie Folia september 2024* (de verschillende begeleidingsgesprekken Goed Gebruik van Geneesmiddelen, GGG) en *Folia april 2023* (Medicatienazicht door de huisapotheker: een nieuw initiatief).
- Er bestaan hulpmiddelen zoals de STOPP/START-criteria, de Beers-lijst, de MAI of de GheOPS-tool, om de geschiktheid van elk geneesmiddel voor een bepaalde patiënt te beoordelen.
- Wanneer wordt overwogen om met geneesmiddelen te stoppen, is het best om, indien mogelijk:
    - slechts één geneesmiddel tegelijk af te bouwen of stop te zetten, afhankelijk van de prioriteit van de problemen,
    - het geneesmiddel geleidelijk en stapsgewijs af te bouwen (behalve in geval van gevaarlijke ongewenste effecten), met aandacht voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen en het opnieuw optreden van het probleem dat door het geneesmiddel werd behandeld.
- Zie ook *GGG Medicatienazicht* en Auditorium (e-learning):
    - *Geneesmiddelen bij ouderen - Geneesmiddelennazicht*
    - *Geneesmiddelen bij ouderen - Deprescribing*
    - *Afbouwen van benzodiazepines*
    - *Afbouwen van opioïden*
    - *Afbouwen van antidepressiva*
    - *Geneesmiddelen en valrisico*

INL. 7. Geneesmiddelenintoxicaties en medische urgenties

INL. 7.1. Geneesmiddelenintoxicaties

Zie 20.1. (voor de antidota) en Folia januari 2011.
Men kan steeds informatie vragen bij het Antigifcentrum (**tel. 070 245 245**). Het Antigifcentrum heeft ook een aantal antidota in voorraad (meer informatie via *www.antigifcentrum.be*).
In de SKP geeft de rubriek 4.9. Overdosering informatie over de symptomen bij overdosering en de aanpak in geval van overdosering.
Bij een geneesmiddelenintoxicatie zijn planmatige aanpak en behandeling belangrijk (zie ook *website Antigifcentrum*).
- In de eerste plaats dient men de *vitale functies* te beoordelen en zo nodig de klassieke maatregelen voor ondersteuning te nemen. Gedaald bewustzijn door hypoglykemie, koolstofmonoxide of opiaten dient onmiddellijk opgespoord en adequaat behandeld te worden. Dit geldt eveneens voor convulsies uitgelokt door intoxicaties.
- Vervolgens moet de *ernst* van de intoxicatie worden ingeschat: over welke geneesmiddelen gaat het?, in welke hoeveelheid en wanneer werden ze ingenomen?, is er co-ingestie van andere middelen zoals drugs of alcohol? De anamnese kan echter onbetrouwbare gegevens opleveren, zeker bij intentionele auto-intoxicatie, met onderschatting van de ernst van de toestand. Ook gegevens uit klinisch onderzoek zijn belangrijk. Men dient echter voor ogen te houden dat de afwezigheid van symptomen misleidend geruststellend kan zijn (bv. bij paracetamolintoxicatie). In geval van intentionele intoxicatie mogen dringende psychiatrische evaluatie en hulpverlening niet vergeten worden.
- **Specifieke antidota** zijn beschikbaar voor een beperkt aantal intoxicaties. Specifieke antidota worden toegediend in hospitaalmilieu, zelden in de eerste lijn. Een ziekenhuis dat patiënten met een acute intoxicatie opvangt, dient uiteraard een reeks antidota in voorraad te hebben. Het Antigifcentrum kan de ziekenhuisapotheker helpen om een lijst op te stellen van de meest geschikte antidota voor de behandeling van acute intoxicaties. In *20.1.* worden de als geneesmiddel vergunde antidota vermeld.
- Bepaalde technieken laten toe de gastro-intestinale resorptie van geneesmiddelen te beperken of de eliminatie ervan te versnellen. Bij gebrek aan gerandomiseerde, gecontroleerde studies werden op basis van consensus van experten de volgende richtlijnen opgesteld. Het Belgisch Antigifcentrum geeft adviezen voor medische professionals: "*Algemene aanpak bij behandeling van acute intoxicaties*" (laatst geraadpleegd op 04/03/2024).

- *Actieve kool*, als adsorberend middel, is zinvol bij orale inname van een potentieel gevaarlijke hoeveelheid toxisch product indien het binnen het uur na de intoxicatie wordt toegediend; een mogelijk nut bij latere toediening is niet uitgesloten. Bij intoxicatie met een geneesmiddel in de vorm van tabletten met verlengde afgifte, kan actieve kool nog meerdere uren na de inname nuttig zijn. Er dient rekening te worden gehouden met een risico van aspiratiepneumonie door de actieve kool bij patiënten met verminderd bewustzijn of patiënten die braken.
- *Maagspoeling* mag niet routinematig worden toegepast. Factoren zoals de ernst van de intoxicatie, de kans dat een maagspoeling een klinisch belangrijke hoeveelheid van het geneesmiddel zal verwijderen (o.a. afhankelijk van de tijd sinds de inname) en het risico van de procedure (o.a. aspiratie, trauma van de slokdarm), moeten in rekening worden gebracht.
- **Uitlokken van braken** *met ipecasiroop* heeft geen plaats meer.
- *Darmlavage* met polyethyleenglycol wordt soms toegepast bij sommige intoxicaties met middelen met verlengde afgifte.
- Voor het gebruik van **laxativa** bij intoxicaties zijn er geen argumenten.
- *Geforceerde diurese* door gebruik van lisdiuretica (*zie 1.4.1.2.*) of **alkalische diurese** is zelden aangewezen, en enkel voor producten die als dusdanig door de nieren worden geklaard en tubulaire reabsorptie ondergaan (alkalische diurese kan bijvoorbeeld aangewezen zijn bij bepaalde patiënten met salicylaatintoxicatie).
- *Hemodialyse en andere epuratietechnieken* kunnen voor een aantal specifieke geneesmiddelen nuttig zijn.
- *Intraveneuze toediening van een lipidenemulsie* kan nuttig zijn bij ernstige intoxicaties door lokale

anesthetica; de plaats bij andere intoxicaties is niet duidelijk.
- Bij sommige intoxicaties kan ook **hypertone glucose met insuline** gebruikt worden.

INL. 7.2. Geneesmiddelen in de urgentietrousse van de huisarts

Het is niet gemakkelijk uit te maken wat de verantwoorde samenstelling van een urgentietrousse is. Zo zullen de eisen voor een arts met een praktijk dicht bij een ziekenhuis met een gespecialiseerde spoedgevallendienst en een mobiele urgentiegroep (MUG), anders zijn dan voor een arts op grote afstand van een dergelijk ziekenhuis.
Ook moet rekening gehouden worden met de eisen in verband met de bewaring van bepaalde geneesmiddelen en met de te respecteren vervaldata.
De werkgroep "ontwikkeling richtlijnen eerste lijn" (WOREL) heeft richtlijnen gepubliceerd voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn, **met aanbevelingen over de samenstelling van de urgentietrousse voor de huisarts (zie ook Tabel If.)**

- "Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (deel 1) (Cloetens H et al., 13/11/2020; klik *hier*:
  - *Convulsies bij kinderen en volwassenen*;
  - *Anafylaxie bij kinderen en volwassenen*;
  - *Agitatie bij volwassenen: vermoedelijk door psychose*;
  - *Agitatie bij volwassenen: zonder tekenen van psychose of vermoeden van psychose*.
- "Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (deel 2) (Cloetens H et al., 21/09/2022; klik *hier*
  - *Acuut cardiogeen longoedeem in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie)*;
  - *Acuut coronair syndroom in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie)*;
  - *Acute hypoglykemie met verminderd bewustzijn*.

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

Tabel If. Wat in de urgentietrousse van de huisarts? (bron: WOREL)

1. Convulsies bij kinderen en volwassenen (via *ebpracticenet*)
• midazolam-ampullen voor intramusculair gebruik: midazolam 15 mg/3 ml en eventueel ook een specifieke ampul voor kinderen tot 25 kg: midazolam 5 mg/5 ml • eventueel een ampul diazepam en een rectiole (CNK1717602) • eventueel vloeibare zuurstof met zuurstofmasker
2.Anafylaxie bij kinderen en volwassenen (via *ebpracticenet*)

• adrenaline (syn. epinefrine): auto-injector voor kinderen en auto-injector voor volwassenen OF adrenaline amp. 1 mg/1 ml (1/1.000). Opgelet in verband met de houdbaarheid bij kamertemperatuur:
  • de auto-injectoren: 2 jaar (Epipen®) of 22 maanden (Jext®)
  • de ampullen adrenaline: 6 maanden
• salbutamol doseeraerosol 100 µg
• methylprednisolon 40 mg/ml
• methylprednisolon 125 mg/2 ml
• methylprednisolon 32 mg tabletten
• voorzetkamer
• voorzetkamer voor kinderen Babyhaler)
• eventueel vloeibare zuurstof met zuurstofmasker

3. Agitatie bij volwassenen: zonder tekenen van psychose of vermoeden van psychose (via *ebpracticenet*)
• tabletten lorazepam 1 mg en 2,5 mg (expidetvorm of eventueel gewone sliktabletten) • ampullen: midazolam 15 mg/3 ml (of 5 mg/5 ml) of eventueel ampullen lorazepam (4 mg/4 ml)*

*De ampullen lorazepam moeten koel bewaard worden.
4. Agitatie bij volwassenen: vermoedelijk door psychose (via *ebpracticenet*)
• (smelt)tabletten risperidon 1 mg of 2 mg; of tabletten haloperidol 5 mg • tabletten lorazepam 1 mg en 2,5 mg (expidetvorm of eventueel gewone sliktabletten) • ampullen midazolam 15 mg/3 ml (of 5 mg/5 ml) of eventueel ampullen lorazepam (4 mg/ml)* • ampullen haloperidol 5 mg/ml * De ampullen lorazepam moeten koel bewaard worden.
5. Acuut cardiogeen longoedeem in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie) (via *ebpracticenet*)
• tabletten sublinguaal isosorbidedinitraat 5 mg, • ampullen furosemide 20 mg/2ml, • ampullen morfine 10 mg/ml, • eventueel vloeibare zuurstof met zuurstofmasker.
6. Acuut coronair syndroom in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie) (via *ebpracticenet*)
• tabletten acetylsalicylzuur, voorkeur voor oplosbare vorm, minimaal 160 mg (maximaal 325 mg), • ampullen morfine 10 mg/ml, • eventueel vloeibare zuurstof, neusbril en zuurstofmasker.
7. Acute hypoglykemie met verminderd bewustzijn (via *ebpracticenet*)
• glucose i.v. (eerste keuze): minimaal 5 g als aanvangsdosis, 10-15 g in totaal is normaliter voldoende. Beschikbare ampullen zijn 10%, 20%, 30% of 50%; • materiaal voor intraveneuze toediening; • eventueel glucagon (hypokit): 1 ampul van 1 mg + 1 ml oplosmiddel OF nasaal poeder van 3 mg.

INL. 7.3. Behandeling van anafylactische reacties in de eerste lijn

- Anafylactische reacties zijn altijd potentieel levensbedreigend. Wanneer een anafylactische reactie optreedt, moet dit beschouwd worden als een urgentie, en moet in de ambulante zorg de Noodcentrale 112 worden gebeld.
- **Geneesmiddelen die anafylactische reacties kunnen uitlokken**, zijn o.a. ACE-inhibitoren en sartanen, penicillines, cefalosporines, acetylsalicylzuur, NSAID's, chemotherapeutica, contraststoffen, lokale anesthetica , vaccins (*zie 12.1.* > Bijzondere voorzorgen). Kruisreacties zijn mogelijk, bijvoorbeeld tussen penicillines onderling, tussen NSAID's onderling en tussen penicillines en bepaalde cefalosporines.
- Bèta-blokkers kunnen het verloop van een anafylactische reactie verergeren en het antwoord op adrenaline verminderen.
- **Aanpak van anafylaxie** [bron: "Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn" (*deel 1, 2020, WOREL, via ebpracticenet*)]:
  - **Bij hemodynamische problemen of ademhalingsproblemen is een spoedeisende aanpak noodzakelijk.**
  - *Adrenaline* **(syn. epinefrine) is de hoeksteen van de behandeling en moet onmiddellijk worden toegediend bij vermoeden van anafylaxie.**
    - **Dosis adrenaline:** zie *Tabel Ig*.
    - **Farmaceutische vormen:** adrenaline is beschikbaar in auto-injectoren en in ampullen:
      - Auto-injectoren (voorgevulde pen) voor intramusculaire toediening met 0,15 mg adrenaline/dosis (voor gebruik bij kinderen < 20 kg) of met 0,3 mg adrenaline/dosis (voor gebruik bij kinderen > 20 kg en volwassenen): *zie 1.9.1.* Houdbaarheid bij kamertemperatuur: 22 maanden (Jext®), 2 jaar (Epipen®).
      - Ampullen 1 mg adrenaline/ml: *zie 1.9.1.*. Houdbaarheid bij kamertemperatuur: 6 maanden (houdbaarheid in de koelkast: 3 jaar).

- **Conclusie WOREL in verband met keuze auto-injectoren of ampullen:** "De auto-injectoren kunnen zowel door patiënten als hulpverleners worden gebruikt. Ze zijn gebruiksvriendelijk en bestaan in een aangepaste dosering voor kinderen (0,15 mg/dosis) en voor volwassenen (0,30 mg/dosis). Aangezien huisartsen minder dan 1 maal per 10 jaar adrenaline moeten toedienen (voor anafylaxie), is kiezen voor de meest gebruiksvriendelijke oplossing zeker te overwegen, maar wel duur."
- **Ongewenste effecten:** ongewenste effecten zoals myocardischemie, hartritmestoornissen en hypertensieve crisis zijn mogelijk, maar deze zijn bij intramusculaire toediening van de correcte dosis zeldzaam.
- **Toedieningsweg:**
  - De intramusculaire toediening in de laterale zijde van de dij heeft de voorkeur boven de subcutane, gezien de betere resorptie in geval van hypotensie.
  - Intraveneuze toediening wordt slechts toegepast door een gespecialiseerd team.

Tabel Ig. Dosis adrenaline (syn. epinefrine)

- **Zuurstof** wordt met hoog debiet via een mondmasker toegediend indien beschikbaar.
- *Kortwerkende* β_2**-mimetica via inhalatie** zijn aangewezen ter verlichting van de ademhalingsklachten door bronchoconstrictie wanneer adrenaline hierop onvoldoende werkzaam is.
- *Corticosteroïden* worden niet meer beschouwd als een essentieel onderdeel van de acute aanpak van anafylaxie. Een gunstig effect op de mortaliteit is onvoldoende bewezen en de evidentie dat corticosteroïden de duur van de anafylactische reactie verkorten en laattijdige verslechtering tegengaan is zwak. De WOREL-richtlijn besluit dat de toediening van een corticosteroïd kan "overwogen" worden, maar ziet toediening door de huisarts als niet prioritair. Wanneer toch beslist wordt om een corticosteroïd toe te dienen, wordt methylprednisolon in een dosis van 2 mg/kg tot maximum 125 mg intramusculair (bij voorkeur zonder bewaarmiddel), of 32 mg per os aanbevolen.
- De WOREL-richtlijn selecteert geen H_1-antihistaminicum voor de urgentietrousse.

INL. Referentielijst

1. Cardiovasculair stelsel

1.1. Hypertensie
1.2. Angina pectoris
1.3. Hartfalen
1.4. Diuretica
1.5. Bèta-blokkers
1.6. Calciumantagonisten
1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem
1.8. Antiaritmica
1.9. Hypotensie
1.10. Arteriële vaatstoornissen
1.11. Veno- en capillarotropica
1.12. Hypolipemiërende middelen
1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie
1.14. Diverse geneesmiddelen bij cardiovasculaire aandoeningen
1.15. Associaties voor cardiovasculaire preventie

1.1. Hypertensie

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

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

Er zijn geen studies die winst aantonen op harde eindpunten voor:

- α-blokkers (*zie 1.1.1.*)
- centraal werkende antihypertensiva (*zie 1.1.2.*)
- vasodilatoren (*zie 1.1.3.*).

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

Plaatsbepaling

- Hypertensieve crisis
  - Hypertensie is zelden een urgentie. Ook bij zeer hoge bloeddrukwaarden is onmiddellijke medicamenteuze tussenkomst slechts nodig bij progressieve beschadiging ter hoogte van hersenen, hart of nieren of in geval van (pre-)eclampsie. Bij een hypertensieve crisis met orgaanschade of neurologische symptomen dient men antihypertensiva toe in hospitaalmilieu, meestal parenteraal; de keuze van het geneesmiddel hangt af van de ernst, eventuele comorbiditeiten en comedicatie en de betrokken eindorgaansystemen.[1,2] Te bruuske bloeddrukdaling dient vermeden te worden, zeker bij cerebrovasculaire accidenten en bij ouderen.[1,2] In geval van hypertensieve crisis zonder orgaanschade wordt een orale behandeling ingesteld of opgedreven volgens de algemene hypertensierichtlijnen; een onderbouwd voorkeurspreparaat is er niet.[2]
- Hypertensie als risicofactor
  - Hypertensie is één van de belangrijkste risicofactoren voor cardiovasculaire, cerebrovasculaire en

renale morbiditeit en mortaliteit. De meeste richtlijnen definiëren hypertensie als een bloeddruk ≥ 140/90 mmHg.[3] De aanpak van hypertensie is gebaseerd op het totale cardiovasculaire risico van de patiënt[4] , bepaald op basis van de Europese SCORE- of SCORE2-criteria.[5 6] De aan- of afwezigheid van orgaanaantasting bepaalt mee het verder beleid.[4]

- Bij lichte tot matige verhoging van de bloeddruk (< 180/110 mmHg) zijn herhaalde bloeddrukmetingen op verschillende tijdstippen nodig vooraleer een medicamenteuze behandeling wordt ingesteld. De diagnose wordt bevestigd met zelfmeting thuis of ambulante 24 uurs-bloeddrukmeting.[3 7]
- Secundaire hypertensie is zeldzaam. Die diagnose kan vooral worden overwogen bij jonge personen, bij plots ontstane hypertensie of bij resistentie t.o.v. de medicamenteuze behandeling ondanks een goede therapietrouw.[3]

- Niet-medicamenteuze behandeling
  - Aanpassingen van de levensstijl die de bloeddruk en het cardiovasculaire risico verminderen (rookstop, alcoholgebruik matigen, mediterraan dieet, gewichtsreductie, verminderen zoutinname, fysieke activiteit, stressreductie) worden steeds voorgesteld. Die maatregelen worden vaak - maar niet per se - geassocieerd met een medicamenteuze behandeling.[4]
- Medicamenteuze behandeling
  - De beslissing een medicamenteuze behandeling in te stellen zal afhangen van de bloeddrukwaarden, maar ook van het cardiovasculaire risico van de patiënt en van de aanwezigheid van orgaanschade (bv. linkerventrikelhypertrofie, nefropathie met albuminurie). Bij patiënten met een lichte arteriële hypertensie en een laag cardiovasculair risico kunnen eerst levensstijlaanpassingen geadviseerd worden. Pas wanneer de bloeddruk na enkele maanden boven de drempelwaarden (140/90 mmHg) blijft, wordt een medicamenteuze behandeling gestart. Bij patiënten met zeer hoge bloeddrukwaarden (≥180/110 mmHg) of bloeddrukwaarden die aanhoudend ≥ 160/100 mmHg blijven, is een onmiddellijke medicamenteuze behandeling aangewezen, samen met aanpassing van de levensstijl. Hetzelfde geldt bij waarden ≥ 140/90 mmHg in aanwezigheid van orgaanschade of bij een sterk verhoogd cardiovasculair risico.[4]
  - In gerandomiseerde studies werd bewezen dat diuretica, β-blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen de morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten met hypertensie verlagen.[4] Uit meta-analyses blijkt dat voor eenzelfde bloeddrukdaling, de antihypertensiva van deze klassen een gelijkaardige reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit geven. β-blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan andere antihypertensiva (*zie 1.5.*).[8]
  - De meeste richtlijnen verkiezen een combinatie van laaggedoseerde antihypertensiva boven optitratie tot de maximale dosis van één middel. De reden daarvoor is dat de antihypertensiva die in associatie worden gebruikt, verschillende werkingsmechanismen hebben die een additief effect kunnen hebben op het verlagen van de bloeddruk. Bovendien is het risico op ongewenste effecten kleiner bij lage doses. Sommige richtlijnen raden aan direct te starten met een combinatie[4] maar dit is niet gebaseerd op gegevens uit gerandomiseerde studies.
  - Sommige patiëntenkarakteristieken en/of comorbiditeiten kunnen de keuze van het antihypertensivum bepalen.
    - Een laaggedoseerd thiazidediureticum is bij de meeste patiënten met ongecompliceerde hypertensie een goed onderbouwde keuze gezien de vele studies hiermee, de goede tolerantie en de lage kostprijs [*zie Folia april 2020*].[9] Dit geldt onder meer bij systolische hypertensie bij oudere patiënten.[10 11] Het antihypertensieve effect van diuretica blijft bestaan, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.[9]
    - Een β-blokker is onderbouwd bij patiënten met stabiele angina pectoris, na een myocardinfarct, bij voorkamerfibrillatie of (samen met andere middelen) bij hartfalen.[12]
    - Een calciumantagonist is onderbouwd bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt[10] en kan gekozen worden bij bestaan van stabiele angina pectoris.[4]

- Een ACE-inhibitor kan gekozen worden bij ventrikeldisfunctie, o.a. na een hartinfarct, en bij (diabetische en niet-diabetische) matig verhoogde (A2) of ernstig verhoogde (A3) albuminurie.[4]
- Een sartaan kan gekozen worden bij ventrikeldisfunctie en bij (diabetische en niet-diabetische) matig verhoogde (A2) of ernstig verhoogde (A3) albuminurie, maar het gebruik ervan is minder goed onderbouwd dan dat van de ACE-inhibitoren. Sartanen worden ook gebruikt wanneer patiënten een hardnekkige hoest ontwikkelen met een ACE-inhibitor.[4]
- Bij patiënten van Afrikaanse afkomst met hypertensie zijn er aanwijzingen dat calciumantagonisten en diuretica werkzamer zijn dan β-blokkers, ACE-inhibitoren of sartanen.[4 13]

- Bij heel wat patiënten zal de gewenste bloeddrukdaling pas bekomen worden door verschillende antihypertensiva te associëren, in het bijzonder bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie en/of een hoog cardiovasculair risico bij wie striktere bloeddrukcontrole nodig is.[4] De meeste antihypertensiva kunnen gecombineerd worden maar de associatie van een ACE-inhibitor met een sartaan wordt afgeraden, aangezien ze inwerken op hetzelfde systeem; dit gaat gepaard met een toename van ongewenste effecten zonder winst op cardiovasculaire eindpunten.[4 14]
- Streefwaarden: de meest recente Europese richtlijnen van ESH en ESC stellen een streefwaarde voor van < 130/80 mmHg, indien dit goed verdragen wordt. Bij ouderen worden soepeler streefwaarden voorgesteld (zie de rubriek “Oudere patiënten”).[15 16]
- Een behandeling van hypertensie wordt in principe levenslang aangehouden. In de laatste levensfase of bij kwetsbare ouderen kan afbouwen of stopzetten van een antihypertensieve behandeling wel overwogen worden.[17]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Hypertensie tijdens de zwangerschap kan ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind. Er is weinig evidentie voor grens-en streefwaarden voor medicamenteuze behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap. In de meeste richtlijnen wordt de behandelgrens tegenwoordig op 140/90 mmHg gelegd.[18] Voor nog striktere grenswaarden (< 140/90 mmHg) is er enkel onderbouwing uit studiegegevens bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie.[19] In geval van ernstige hypertensie (>160/110 mmHg) is een doorvewijzing noodzakelijk om de bloeddruk zo snel mogelijk onder controle te brengen.[18]
  - Antihypertensiva tijdens de zwangerschap:
    - De beschikbare studies laten niet toe om een antihypertensivum als eerste keuze naar voren te schuiven. **ACE-inhibitoren en sartanen zijn gecontra-indiceerd tijdens de gehele duur van de zwangerschap.**
    - Een β-blokker wordt in de meeste bronnen voorgesteld als eerste keuze. De meeste gegevens zijn beschikbaar voor labetalol, maar ook atenolol, metoprolol en propranolol worden als waarschijnlijk veilig beschouwd. Voor al deze β-blokkers wordt echter een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging van de foetus bij langdurig gebruik door de moeder. Voor andere β-blokkers zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap. **Gebruik van een β-blokker in het derde trimester en tijdens de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.**
    - Een calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine met verlengde afgifte en over nicardipine) wordt voorgesteld als alternatief (bv. bij contra-indicatie voor een β-blokker).
    - Methyldopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap omdat tot nu toe geen bewijs van teratogeniteit werd vastgesteld. Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met de zeldzame maar potentieel ernstige ongewenste effecten (*zie 1.1.2.*).
    - Hydralazine werd vroeger gebruikt bij ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap, maar het gebruik ervan is verlaten.
    - Diuretica worden in de meeste bronnen afgeraden tijdens de zwangerschap wegens het dalen

van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging). Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds vóór de zwangerschap behandeld werden met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
    - Voor de andere antihypertensiva (alfa-blokkers, clonidine en moxonidine, urapidil) bestaan onvoldoende gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap.
  - Pasgeborenen waarvan de moeder behandeld wordt met antihypertensiva moeten extra opgevolgd worden, zeker tijdens de eerste dagen na de geboorte en bij borstvoeding. Er is echter geen consensus over de manier waarop de opvolging moet gebeuren.
- Borstvoeding
  - Worden als veilig beschouwd:
    - de β-blokkers labetalol, metoprolol en propranolol
    - de calciumantagonisten nifedipine, nicardipine en verapamil
    - de ACE-inhibitoren captopril, enalapril, perindopril en quinapril
    - methyldopa
  - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten is de niet-medicamenteuze aanpak van arteriële hypertensie dezelfde als bij jongere patiënten, namelijk het nemen van maatregelen op het vlak van leefstijl en voeding (zie de rubriek "Plaatsbepaling"). De relevantie ervan moet echter voor elk individu afzonderlijk worden beoordeeld en er moeten aanpassingen worden aangebracht op basis van de kenmerken en wensen van de oudere patiënt.
- Ook boven de leeftijd van 65 jaar is antihypertensieve behandeling nuttig, ook bij geïsoleerde systolische hypertensie.[4] Boven de 80 jaar bestaat er minder bewijs, maar algemeen wordt aangeraden om de antihypertensieve medicatie voort te zetten indien ze goed verdragen wordt.[10] Bij gezonde 80-plussers met hypertensie kan opstarten van een behandeling ook nog zinvol zijn.[4 10]
- Een antihypertensieve behandeling wordt in principe levenslang aangehouden. In de laatste levensfase of bij kwetsbare ouderen kan afbouwen of stopzetten van een antihypertensieve behandeling wel overwogen worden.
- Bij personen van 65 tot 79 jaar zijn de drempelwaarden voor het starten van een medicamenteuze behandeling identiek aan die van de algemene bevolking. Bij personen van 80 jaar en ouder zijn de drempelwaarden voor het starten van een behandeling hoger (150-160 mmHg).[15]
- Bij oudere patiënten worden iets soepeler streefwaarden voor de bloeddruk voorgesteld dan voor de algemene bevolking: 130-140 mmHg systolisch (of lager indien goed verdragen) bij 65-plussers en 140-150 mmHg systolisch (of lager indien goed verdragen) bij 80-plussers. Bij kwetsbare ouderen moeten de streefwaarden individueel worden bepaald, op basis van de tolerantie van de patiënt.[15 16] Een te snelle of uitgesproken bloeddrukdaling houdt het risico in van hypoperfusie van de vitale organen, en moet vermeden worden.
- De tolerantie voor de behandeling is een parameter die regelmatig moet worden geëvalueerd bij ouderen. Vooral in het begin van de behandeling is het raadzaam om lage doses toe te dienen en de doses zeer geleidelijk te verhogen, om het risico op ongewenste effecten (zoals orthostatische hypotensie) te verminderen [20] (*zie Folia juni 2025*).
- Bepaalde kenmerken en/of comorbiditeiten van de oudere patiënt kunnen de keuze van het antihypertensivum bepalen:
  - Zijn er geen comorbiditeiten, dan zijn een thiazide-diureticum of een calciumantagonist goed onderbouwde keuzes bij het opstarten van een medicamenteuze behandeling (*zie ook 1.4.1.1.* en *1.6.*).[21]
  - Is er sprake van comorbiditeiten, dan kan de keuze voor de initiële behandeling vallen op een ACE-inhibitor/sartaan, een calciumantagonist of een bètablokker (*zie ook 1.5.*, *1.6.* en *1.7.*).

- Soms is een combinatie van meerdere geneesmiddelen noodzakelijk. Het gebruik van vaste associaties maakt het echter moeilijk om de verschillende actieve bestanddelen te titreren.

Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt:

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

Bijzondere voorzorgen

- De keuze voor een antihypertensivum met lange werkingsduur maakt eenmaaldaagse toediening mogelijk. Bij eenmaaldaagse toediening van antihypertensiva moet men nagaan of over 24 uur voldoende bloeddrukdaling wordt bekomen: daarvoor wordt de bloeddruk juist vóór de volgende geneesmiddeleninname gemeten. Bij twijfel kan ambulante 24 uurs-bloeddrukmeting nuttig zijn.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]
- Opletten voor orthostatische bloeddrukdaling, vooral bij volumedepletie en bij starten (eerste dosis), zeker voor α-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en vasodilatoren. Zeker bij ouderen de dosis langzaam verhogen.

1.1.1. Alfa-blokkers

Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- De plaats van de α-blokkers bij de behandeling van hypertensie is beperkt (wegens vaststelling van toegenomen incidentie van hartfalen in vergelijking met chloortalidon[24]). Ze worden in de huidige richtlijnen slechts voorgesteld, toegevoegd aan andere antihypertensiva, bij therapieresistente hypertensie.[4]
- Er zijn in België geen α-blokkers meer beschikbaar met enkel hypertensie als indicatie. De α-blokkers worden vooral bij benigne prostaathypertrofie gebruikt (*zie 7.2.1.*). Van de in 7.2.1 besproken α-blokkers, is enkel terazosine ook geregistreerd voor de behandeling van hypertensie.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Antecedenten van orthostatische hypotensie of van syncope.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens

de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- *Zie 1.1.* voor algemene informatie over de aanpak van hypertensie bij een oudere patiënt.
- De voorzorgen bij gebruik van alfa-blokkers zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding ervan onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Wordt het antihypertensivum één keer per dag toegediend, dan moet men controleren of de bloeddruk gedurende 24 uur voldoende daalt: daarvoor meet men de bloeddruk vlak voor de volgende inname van het geneesmiddel. Bij twijfel kan een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur nuttig zijn.
- Let op voor orthostatische hypotensie, vooral bij het starten van de behandeling (eerste dosis) en in geval van hypovolemie, vooral bij ouderen.

1.1.2. Centraal werkende antihypertensiva

Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- De plaats van centraal werkende antihypertensiva in de aanpak van hypertensie is beperkt wegens een gebrek aan gegevens over hun invloed op morbiditeit en mortaliteit.
- Methyldopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap. Het is een aanvaardbaar alternatief voor een bèta-blokker of calciumantagonist.[18] Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met potentieel ernstige ongewenste effecten. Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*
- Clonidine intraveneus wordt ook in de algemene anesthesie gebruikt (indicatie niet vermeld in de SKP, *zie 18.1.5.*).
- Het niet meer als antihypertensivum gebruikte guanfacine wordt gebruikt als behandeling voor ADHD bij kinderen, wanneer psychostimulantia onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden (*zie 10.4.*).[25] [26] Ook clonidine (met gereguleerde afgifte, niet beschikbaar in België) wordt, op basis van beperkte evidentie, *off-label* in deze indicatie gebruikt.[25] [26]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie die onvoldoende reageert op andere middelen.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.

- Clonidine: sedatie, vermoeidheid, monddroogte, nausea, obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn, depressie, slaapstoornissen, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie, *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling, voorbijgaande bloeddrukverhoging bij snelle intraveneuze toediening.
- Methyldopa: sedatie, asthenie, hoofdpijn, duizeligheid, depressie, nausea, leverstoornissen, bradycardie, orthostatische hypotensie, water- en zoutretentie, oedeem, verstopte neus, erectiestoornissen, verminderd libido, hemolytische anemie met positieve Coombs-test.
- Moxonidine: sedatie, asthenie, monddroogte, hoofdpijn, duizeligheid, slaapstoornissen, nausea, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, jeuk, *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling, verhoogde mortaliteit bij patiënten met hartfalen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1*.
- Zwangerschap:
  - Methyldopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap omdat tot nu toe geen bewijs van teratogeniteit werd vastgesteld. Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met potentieel ernstige ongewenste effecten.
  - Clonidine en moxonidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Met clonidine is er bij gebruik aan het eind van de zwangerschap een mogelijk risico op rebound hypertensie bij de neonaat beschreven.
- Borstvoeding:
  - Het gebruik van methyldopa tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig. Er werden geen ongewenste effecten gemeld bij de zuigelingen die borstvoeding kregen.
  - Clonidine komt in de moedermelk terecht en kan bij zuigelingen hoge concentraties bereiken, met een risico op ongewenste effecten en een verminderde lactatie. Het gebruik van een ander antihypertensivum is veiliger.
  - Moxonidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van moxonidine tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- *Zie 1.1*. voor algemene informatie over de aanpak van hypertensie bij een oudere patiënt.
- De voorzorgen bij gebruik van centraal werkende antihypertensiva zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Moxonidine vereist bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Clonidine en methyldopa vereisen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verminderd effect van centraal werkende antihypertensiva door de meeste tricyclische antidepressiva en aanverwanten.

- Verminderde resorptie van methyldopa bij gelijktijdige inname van ijzer.
- Clonidine (en mogelijk ook moxonidine): verhoogd risico van *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling bij patiënten die ook een β-blokker gebruiken.

Bijzondere voorzorgen

- Wordt het antihypertensivum één keer per dag toegediend, dan moet men controleren of de bloeddruk gedurende 24 uur voldoende daalt: daarvoor meet men de bloeddruk vlak voor de volgende inname van het geneesmiddel. Bij twijfel kan een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur nuttig zijn.
- Let op voor orthostatische hypotensie, vooral bij het starten van de behandeling en in geval van hypovolemie, vooral bij ouderen.
- Clonidine en moxonidine: let op, vanwege het risico op *rebound*-hypertensie mag de behandeling niet bruusk worden onderbroken.

1.1.3. Vasodilatoren

Urapidil heeft naast vasodilaterende ook alfa-blokkerende eigenschappen.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- Aangezien langetermijnstudies met harde eindpunten ontbreken, is de plaats van vasodilatoren bij de behandeling van hypertensie beperkt.
- Hydralazine en dihydralazine zijn niet als specialiteit beschikbaar in België. Ze worden soms toegediend (na invoer uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*)) ter behandeling van hypertensieve crises. Soms worden ze ook magistraal bereid bij hypertensie die onvoldoende onder controle is met de andere antihypertensiva.[4]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Urapidil:
  - Hypertensieve crises.
  - Perioperatieve hypertensie.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Oudere patiënten

- *Zie 1.1.* voor algemene informatie over de aanpak van hypertensie bij oudere patiënten.
- De voorzorgen bij gebruik van de vasodilatoren zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Wordt het antihypertensivum één keer per dag toegediend, dan moet men controleren of de bloeddruk gedurende 24 uur voldoende daalt: daarvoor meet men de bloeddruk vlak voor de volgende inname van het geneesmiddel. Bij twijfel kan een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur nuttig zijn.
- Let op voor orthostatische hypotensie, vooral bij het starten van de behandeling en in geval van hypovolemie, vooral bij ouderen.

1.1.4. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- Dergelijke vaste associaties laten geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen toe, maar zij bevorderen waarschijnlijk de therapietrouw.[4] Bij intolerantie is vaak onduidelijk welke component de oorzaak is. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.
- Sommige combinatiepreparaten zijn duurder dan de twee of drie componenten apart.
- Sommige internationale organisaties raden combinatiepreparaten aan als starttherapie[4] , maar dit is niet gebaseerd op gegevens uit gerandomiseerde studies (*zie Folia maart 2019*).

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Thiaziden en aanverwanten
  - Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie.
  - Allergie voor sulfamiden.
  - Actieve jicht.
  - Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Bètablokkers
  - Ernstige of symptomatische bradycardie.
  - *Sick Sinus Syndroom*.
  - Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
  - Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve β-blokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor

de niet-cardioselectieve β-blokkers (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
    - Ernstige of symptomatisch hypotensie.
    - Acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen.
    - Ernstig perifeer vaatlijden.
    - Associëren met verapamil intraveneus (zie rubriek *"Interacties"*).
    - Nebivolol: leverinsufficiëntie (SKP).
- Dihydropyridines
    - Onbehandeld hartfalen.
    - Instabiele angor.
    - Recent myocardinfarct.
    - Lercanidipine: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
    - Volgens de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* zijn felodipine en lercanidipine "te vermijden" bij levercirrose.
- ACE-inhibitoren
    - **Zwangerschap.**
    - Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
    - Hyperkaliëmie.
    - Voorgeschiedenis van angio-oedeem op ACE-inhibitoren, hereditair of idiopathisch angio-oedeem.
    - Gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan complex.
    - Zofenopril: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
    - Volgens de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* zijn ACE-inhibitoren "te vermijden" bij levercirrose.
- Sartanen
    - **Zwangerschap.**
    - Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
    - Hyperkaliëmie.
    - Voor de meeste sartanen vermeldt de SKP ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie.
    - Volgens de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* zijn alle sartanen "te vermijden" bij levercirrose.

Ongewenste effecten

- Thiaziden en aanverwanten
    - Dehydratie met het gevoel van een droge mond, orthostatische hypotensie, duizeligheid, verminderde eetlust.
    - Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyponatriëmie, magnesiumdeficiëntie.
    - Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).
    - Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie, vooral bij hoge doses. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met thiaziden toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.
    - Dermatitis, huiduitslag.[27 28]
    - Pruritus.
    - Erectiestoornissen.
    - Zelden: trombocytopenische purpura, fotosensibilisatie; licht verhoogd risico op basocellulair en plaveiselcelcarcinoom.
- Bètablokkers
    - Moeheid en verminderde inspanningscapaciteit.
    - Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met β-blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen.

- (Orthostatische) hypotensie.
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; lager risico bij gebruik van cardioselectieve β-blokkers.
- Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de β-blokkers met vasodilaterend vermogen.
- Erectiestoornissen.
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele β-blokkers.
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan.
- Exacerbatie van psoriasis.
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden.
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met β-blokkers toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, transitstoornissen…).

- Dihydropyridines
  - Perifere vasodilatatie met hypotensie, reflectoire tachycardie, palpitaties, malaise, warmteopwellingen, flushing, hoofdpijn, enkeloedeem.
  - Visusstoornissen, moeheid, duizeligheid.
  - Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, gewijzigde darmtransit).
  - Dermatitis, huiduitslag.[28]
  - Gingivale hyperplasie.
- ACE-inhibitoren
  - Hoest (soms na meerdere jaren behandeling).
  - Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-systeem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen.
  - Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie.
  - Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.
  - Huiduitslag.
  - Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree), smaakstoornissen.
  - Angio-oedeem, dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem dat niet te wijten was aan ACE-inhibitorgebruik.
- Sartanen
  - Deze van de ACE-inhibitoren, behalve dat hoest en angio-oedeem zeldzamer zijn.
  - Olmesartan: ook ernstige enteropathie met villeuze atrofie en uitgesproken diarree (zeldzaam) [*zie Folia februari 2014* en *Folia januari 2025*] en auto-immune hepatitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1*.
- Thiaziden en aanverwanten
  - Zwangerschap:
    - In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).

- Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds werden behandeld met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
- Hydrochloorthiazide: er zijn geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen bij het kind. Hydrochloorthiazide kan een verminderde doorbloeding van de placenta geven wanneer de behandeling gestart wordt tijdens de zwangerschap. Het wordt daarom afgeraden om tijdens de zwangerschap met dit preparaat te starten.
- Chloortalidon en indapamide: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Thiazidediuretica zijn in verband gebracht met enkele ongewenste effecten bij het ongeboren kind (hypoglykemie, trombocytopenie, hyponatriëmie en hypokaliëmie).

- Borstvoeding:
  - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.
  - Het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.
  - Het gebruik van chloortalidon wordt afgeraden tijdens de periode van borstvoeding vanwege het risico op opstapeling door zijn lange halfwaardetijd.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van indapamide tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

- Bètablokkers
  - Zwangerschap:
    - Meerdere bronnen stellen een β-blokker als eerste keuze voor bij hypertensie tijdens de zwangerschap. De meeste gegevens zijn beschikbaar voor labetalol, maar ook atenolol, metoprolol en propranolol worden als waarschijnlijk veilig beschouwd. Voor al deze β-blokkers wordt echter een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging bij de foetus bij langdurig gebruik door de moeder. Voor andere β-blokkers zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap.
    - Gebruik van een β-blokker in het derde trimester en tijdens de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene. Monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling wordt geadviseerd.
  - Borstvoeding: labetalol, metoprolol en propranolol kunnen veilig worden gebruikt. Acebutolol, atenolol en sotalol bereiken hoge concentraties in de moedermelk en worden tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden.
- Dihydropyridines
  - Zwangerschap: bij contra-indicatie voor een β-blokker (eerste keuze bij hypertensie tijdens de zwangerschap volgens de meeste bronnen) wordt een calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine met verlengde afgifte en over nicardipine) voorgesteld als alternatief.
  - Borstvoeding: nifedipine en nicardipine zijn de best onderbouwde dihydropyridines tijdens de periode van borstvoeding en worden als veilig beschouwd.
- ACE-inhibitoren en sartanen
  - Zwangerschap: **ACE-inhibitoren en sartanen zijn gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (***zie Folia februari 2012***,** *1.7.1.* **en** *1.7.2.***).**
  - Borstvoeding: enalapril en perindopril worden als veilig beschouwd tijdens de periode van borstvoeding. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van de andere ACE-inhibitoren en van de sartanen tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- *Zie 1.4.1.1., 1.5., 1.6.1., 1.7.1.* en *1.7.2.* om de rubriek *"Oudere patiënten"* van de betreffende geneesmiddelenklassen te raadplegen.
- De voorzorgen bij gebruik van combinatiepreparaten van antihypertensiva zijn dezelfde als bij jongere

patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.

- Bepaalde combinatiepreparaten vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Bepaalde combinatiepreparaten vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Thiaziden en aanverwanten
  - Verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie (met verhoging van het risico op acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij gelijktijdige behandeling met een diureticum + NSAID + ACE-inhibitor of sartaan.
  - Verhoogd risico op hypokaliëmie bij associëren met corticosteroïden, laxativa, amfotericine B of ACTH.
  - Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met SSRI's, lisdiuretica of carbamazepine.
  - Verhoogd risico op digitalistoxiciteit in geval van hypokaliëmie.
  - Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
  - Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met calcium of vitamine D.
  - Vertraagde renale eliminatie van cytotoxische producten (bv. methotrexaat, cyclofosfamide) en versterking van hun myelosuppressieve effecten.
- Bètablokkers
  - Verhoogd risico op ongewenste effecten van β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil en, in mindere mate, met diltiazem, of bij gelijktijdig gebruik van antiaritmica. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
  - Verhoogd risico op bradycardie bij associëren met ivabradine of bij gelijktijdig gebruik van oogdruppels op basis van bètablokkers.
  - Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten.
  - Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve β-blokkers).
  - Vermindering van het effect van β2-mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve β-blokkers (zie ook rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
  - Verminderd antwoord op adrenaline bij behandeling van een anafylactische reactie.
  - Stijging van de plasmaconcentraties van middelen zoals lidocaïne waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet.
  - Metoprolol en nebivolol zijn substraten van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Dihydropyridines
  - Amlodipine, felodipine en lercanidipine zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inleiding.6.3.*). Sommige dihydropyridines (bv. felodipine) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- ACE-inhibitoren

- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren/sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog in combinatie met nierinsufficiëntie (***zie Inl.6.2.7.***).**
- Verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij het combineren van een ACE-inhibitor + een NSAID + een diureticum.
- Een beperkt verhoogd risico van hypoglykemie bij patiënten op insuline, hypoglykemiërende sulfamiden, gliniden.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken: sacubitril/valsartan complex, racecadotril, everolimus, sirolimus en temsirolimus, estramustine en vildagliptine (en mogelijk ook de andere gliptines).

- Sartanen
  - **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren/sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog in combinatie met nierinsufficiëntie (***zie Inl.6.2.7.***).**
  - Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij het combineren van een sartaan + een NSAID + een diureticum.
  - Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
  - Candesartan, irbesartan, losartan en valsartan zijn substraten van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inleiding.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Voor veel combinatiepreparaten worden ernstige nierinsufficiëntie en (ernstige) leverinsufficiëntie vermeld als contra-indicaties in de SKP.
- Thiaziden en aanverwanten
  - De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie), zeker bij oudere patiënten.
  - Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
  - Thiaziden en aanverwanten zijn minder doeltreffend bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
  - Hypokaliëmie, die mogelijk wordt veroorzaakt door thiaziden en aanverwanten, kan het QT-interval verlengen.
- Bètablokkers
  - Aangeraden wordt om de behandeling te starten met de laagst mogelijke dosis.
  - Bij het stoppen van de behandeling met β-blokkers wordt aanbevolen de dagdosis geleidelijk af te bouwen gedurende een periode van minstens 2 weken, zeker bij patiënten met coronairlijden. Bruusk stoppen kan leiden tot tachycardie, hypertensie, ernstige angor, myocardinfarct of ventrikelfibrillatie.
  - Wanneer β-blokkers worden opgestart voor de behandeling van hartfalen, bestaat er risico van initiële deterioratie van het hartfalen.
  - Cardioselectieve β-blokkers kunnen gebruikt worden bij patiënten met COPD en eventueel bij patiënten met mild tot matig ernstig astma indien er een duidelijke indicatie is; wel moet er

aandacht zijn voor optreden van bronchospasme bij inname van de eerste dosis [*zie Folia februari 2012*]. De β1-cardioselectiviteit neemt af met hogere doses.
    - Bij eerstegraads atrioventriculair blok is voorzichtigheid geboden.
    - β-blokkers kunnen tekenen van hypoglykemie maskeren.
    - Levercirrose: volgens de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* zijn zowel nebivolol als metoprolol "te vermijden" bij cirrose (metoprolol echter alleen bij ernstige cirrose).
- Dihydropyridines
    - Bij patiënten met hartfalen is voorzichtigheid geboden met dihydropyridines, want ze kunnen het risico op cardiovasculaire events en mortaliteit vergroten (SKP). Is een verhoging van de dosering noodzakelijk, dan dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
- ACE-inhibitoren
    - Vanwege het risico op verslechtering van de nierfunctie moet worden gestart met lage doses die geleidelijk worden verhoogd, vooral bij oudere personen of patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie.
    - Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica (zie rubriek *"Ongewenste effecten"*), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van de ACE-inhibitor en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.
    - Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten ACE-inhibitoren voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.
    - De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien.
    - Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van de ACE-inhibitor te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
    - Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) moet tijdelijke onderbreking van de ACE-inhibitor worden overwogen bij gebruik van beeldvorming met een joodhoudende contraststof.[29]
- Sartanen
    - De bijzondere voorzorgen voor sartanen zijn dezelfde als die voor ACE-inhibitoren.

Posologie

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

1.2. Angina pectoris

In dit hoofdstuk worden enkel geneesmiddelen besproken met als belangrijkste indicatie angina pectoris. Bètablokkers en calciumantagonisten hebben meerdere belangrijke indicaties en worden daarom in afzonderlijke hoofdstukken besproken (*zie 1.5.* en *1.6.*).

Plaatsbepaling

- Instabiele angor
    - Instabiele angor is een urgentie die ziekenhuisopname vereist.[30] Onmiddellijke toediening van anti-ischemische medicatie (nitraten en eventueel β-blokkers), antiaggregantia (acetylsalicylzuur en een $P2Y_{12}$-receptorantagonist) en anticoagulantia (heparines, fondaparinux of bivaluridine) is vereist. Soms is ook een snelle revascularisatie (percutane transluminale coronaire angioplastie of *coronary*

artery bypass grafting) noodzakelijk.[31] Als de antiaggregerende behandeling reeds thuis gestart wordt, is het belangrijk een snel oplosbare vorm van acetylsalicylzuur te gebruiken (160 à 325 mg); indien enkel maagsapresistente tabletten beschikbaar zijn, moeten deze stukgebeten worden (*zie 2.1.1.1.*).[30]

- Acute aanval van angina pectoris of preventie van een aanval vóór inspanning of stress
  - Sublinguale toediening van een nitraat (*zie 1.2.1.1.*).[32]
  - Sublinguaal isosorbidedinitraat 5 mg wordt sinds september 2026 niet meer gecommercialiseerd. Een sublinguaal geneesmiddel kan ingevoerd worden door de apotheker, op medisch voorschrift. Voor de procedure: zie *Inl. 2.11.15. Invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn*.
- Onderhoudsbehandeling van stabiele angor
  - Naast medicamenteuze en interventionele behandelingen spelen ook aanpassingen van de levensstijl een belangrijke rol bij de behandeling van patiënten met coronaire hartziekte: hartrevalidatie, regelmatige fysieke activiteit, mediterraan dieet, matiging van het alcoholgebruik, gewichtsbeheersing, stoppen met roken, stressmanagement.[32]
  - Bij de medicamenteuze behandeling van stabiele angor hebben bètablokkers (*zie 1.5.*) cardiovasculaire voordelen aangetoond voor bepaalde patiëntenpopulaties.[32]
  - Calciumantagonisten (*zie 1.6.*) en nitraten lijken dan weer uitsluitend symptomatische winst te bieden.[32]
  - Molsidomine, ivabradine en ranolazine hebben een minder duidelijke plaats in de behandeling van angina pectoris.[32]
    - Molsidomine heeft een aantal eigenschappen van de nitraten. Met molsidomine werden nauwelijks kwaliteitsvolle klinische studies uitgevoerd; er is geen bewijs van winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit.
    - Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknoop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme. Er is geen winst op morbiditeit en mortaliteit vastgesteld op lange termijn; de risico-batenverhouding is onduidelijk [*zie Folia januari 2013* en *Folia januari 2015*].[32 33]
    - Ranolazine, toegevoegd aan een standaard anti-angineuze behandeling, heeft slechts een beperkt effect op de frequentie van de angoraanvallen. Het geeft geen voordeel op vlak van cardiovasculaire events, mortaliteit of levenskwaliteit. De risico-batenbalans is ongunstig [*zie Folia april 2021*].
- Bij alle patiënten met angor en zeker na een acuut coronair syndroom zal ook toediening van acetylsalicylzuur (*zie 2.1.1.1.*) en van een statine (*zie 1.12.1.*) gestart worden voor secundaire preventie (tenzij contra-indicaties).
- Voor sommige ACE-inhibitoren (perindopril, ramipril) bestaat volgens enkele oudere studies mogelijk een beperkt bijkomend cardioprotectief effect bij patiënten met chronische coronaire ziekte en/of hoog cardiovasculair risico, wanneer ze toegevoegd werden aan een bestaande (naar huidige normen niet optimale) behandeling.[32 34 35] Veel van deze patiënten hadden aandoening(en) waarvoor het gebruik van een ACE-inhibitor volgens de huidige richtlijnen sowieso al geïndiceerd was (doorgemaakt myocardinfarct, hartfalen).
- Interventionele benaderingen (stenting, coronaire bypass) geven bij patiënten met stabiele angor een iets betere symptomatische controle dan medicamenteuze benadering, vooral bij patiënten met frequente angoraanvallen. Op lange termijn is er echter geen winst op vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [*zie Folia maart 2021*].

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van angina pectoris (stabiele angor, instabiele angor, preventie van acute aanvallen) dezelfde als bij jongere patiënten (zie de rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Ouderen zijn kwetsbaarder voor de ongewenste effecten van de voorgestelde geneesmiddelen en het aantal patiënten met comorbiditeiten (die daarom vaak meerdere geneesmiddelen gebruiken) is groter. Daarom moet de risico-batenverhouding van de geneesmiddelen zorgvuldig en in overleg met de patiënt

worden beoordeeld.

- Aanpassingen van de levensstijl blijven belangrijk ongeacht de situatie van de patiënt, maar moeten worden aangepast aan de kenmerken en wensen van oudere patiënten.
- Als aanvulling op aanpassingen van de levensstijl en een optimale medicamenteuze behandeling zal een interventionele benadering worden geëvalueerd in overleg met de patiënt en na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.
- Om te zien welke geneesmiddelen werden geselecteerd in het *Formularium Ouderenzorg* in het kader van secundaire cardiovasculaire preventie (ischemisch hartlijden, post-CVA, symptomatisch perifeer vaatlijden), *zie 1.12.1.* en *2.1.1.*.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Er worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd voor de behandeling van angina pectoris bij ouderen. Zie hiervoor *1.5.*, *1.6.* en *1.7.*.

1.2.1. Nitraten

Nitraten veroorzaken een veneuze dilatatie met daling van de *preload* als gevolg; ze hebben ook een direct vasodilaterend effect op de arteriolen en de coronaire bloedvaten.
Sublinguaal isosorbidedinitraat 5 mg wordt sinds september 2026 niet meer gecommercialiseerd. Een sublinguaal geneesmiddel kan ingevoerd worden door de apotheker, op medisch voorschrift. Voor de procedure: zie *Inl. 2.11.15. Invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn*.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Hypotensie en shock.
- Obstructieve cardiomyopathie, aorta- en/of mitralisstenose.
- Toegenomen intracraniële druk.
- Ernstige anemie.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling).
- Orthostatische hypotensie (vooral bij volumedepletie) met duizeligheid en reflectoire tachycardie.
- Nausea, braken, dyspepsie, flushing, slaperigheid, asthenie.
- Transdermale systemen: ook huidirritatie.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van nitraten zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Sublinguale toediening van nitraten bij oudere patiënten vereist bijzondere aandacht omwille van het risico van hypotensie.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (isosorbidedinitraat en nitroglycerine) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Hypotensie bij associëren met antihypertensieve middelen of alcohol.
- **Associëren van nitraten en fosfodiësterase type 5-inhibitoren (***zie 7.3.1.***) is gecontra-indiceerd** wegens het risico op ernstige hypotensie, hartfalen en (zelden) myocardinfarct en sterfte.
- Ernstige hypotensie bij associëren met riociguat (*zie 1.14.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het gebruik van nitraten is gecontra-indiceerd bij aandoeningen van het rechterhart, zoals hartfalen of myocardinfarct (risico op shock).
- Voorzichtigheid is geboden bij recent myocardinfarct, coronaire atherosclerose en ernstige cerebrale sclerose.
- De behandeling mag niet worden toegediend als in de afgelopen 24 tot 48 uur een fosfodiësterase type 5-inhibitor werd gebruikt.
- Sublinguale/orale toediening
  - Bij hoge doses en bij de eerste toedieningen moet men de patiënt aanraden de sublinguale nitraten zittend of liggend in te nemen, gezien hypotensie, reflectoire tachycardie en syncope kunnen optreden.
  - Bij sublinguale toediening moet aan de patiënt duidelijk uitgelegd worden dat een nauw contact van het geneesmiddel met de mondmucosa nodig is.
  - Bij onvoldoende effect van sublinguale nitraten moet de patiënt dringend medisch advies vragen, om een eventueel myocardinfarct uit te sluiten.
- Transdermale toediening
  - Vooral bij de start van de behandeling of bij een aanpassing van de dosis kan de transdermale vorm ook orthostatische hypotensie, malaise en duizeligheid veroorzaken (en uitzonderlijk syncope bij overdosering).
  - Bij chronisch gebruik van nitraten kan tolerantie optreden, met vermindering van hun doeltreffendheid, vooral bij ononderbroken hoge plasmaconcentraties zoals bij gebruik van transdermale preparaten en bij intraveneus gebruik. Meestal worden dan ook nitraatvrije perioden ingelast, bijvoorbeeld door de avonddosis niet te geven of het transdermale systeem gedurende minstens 8 uur te verwijderen.
  - De transdermale systemen op basis van nitroglycerine mogen niet verknipt worden, tenzij anders vermeld in de SKP.
  - De transdermale pleister moet elke dag worden vervangen. De huid moet intact, droog en schoon zijn. De pleister wordt aangebracht op de thorax of op de arm. Hij hecht gemakkelijk op de huid en blijft op zijn plaats zitten, zelfs tijdens het zwemmen of bij fysieke inspanning. Nieuwe pleisters mogen niet meerdere dagen op dezelfde plaats worden aangebracht.

- De meeste pleisters moeten van de thorax verwijderd worden bij defibrillatie, elektrische cardioversie of diathermie. Veiligheidshalve wordt best de SKP geraadpleegd.

1.2.1.1. Sublinguale en/of orale toediening

1.2.1.2. Transdermale toediening

1.2.1.3. Intraveneuze toediening

1.2.2. Molsidomine

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Angina pectoris, chronische behandeling.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van molsidomine zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding van deze middelen onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen

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

1.2.3. Ivabradine

Plaatsbepaling

- Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknoop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme.
- De risico-batenverhouding van ivabradine is onduidelijk:
  - Bij angor is verder onderzoek nodig om de veiligheid en werkzaamheid van ivabradine bij deze indicatie te verduidelijken (*zie 1.2.*).[32]
  - Bij hartfalen met gedaalde ejectiefractie zijn er minder ziekenhuisopnames en neemt de inspanningscapaciteit toe, maar er is geen effect op andere morbiditeit of mortaliteit (*zie 1.3.*).[36]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Angina pectoris: onderhoudsbehandeling wanneer β-blokkers gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden, of in combinatie met β-blokkers als deze onvoldoende doeltreffend zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van ⩾ 70 slagen/min.

- Chronisch hartfalen (NYHA-klasse II tot IV) met systolische disfunctie, in combinatie met standaardbehandeling of wanneer β-blokkers gecontra-indiceerd zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van ⩾ 75 slagen/min.

Contra-indicaties

- Hartfrequentie < 70 slagen/min.
- Sick Sinus Syndroom, sino-atriaal blok, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok, pacemakerafhankelijkheid.
- Acute fase van myocardinfarct of cerebrovasculair accident; instabiele angor.
- Instabiel of acuut hartfalen, cardiogene shock.
- Ernstige hypotensie (< 90/50 mmHg).
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Gelijktijdig gebruik van diltiazem of verapamil.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bradycardie, eerstegraads atrioventriculair blok, ventrikelextrasystolen, voorkamerfibrillatie.
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*), risico kan verergerd worden door verlaging van de hartfrequentie.
- Zeer frequent fosfenen (lichtflitsen) bij het begin van de behandeling, doorgaans van voorbijgaande aard; wazig zicht.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- De risico-batenverhouding van ivabradine is onduidelijk (zie Plaatsbepaling). Dat geldt zeker ook voor oudere patiënten met multimorbiditeit.
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding van deze middelen onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

Interacties

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

1.2.4. Ranolazine

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling, in associatie, van stabiele angor, bij onvoldoende werkzaamheid van of

intolerantie voor de eerste keuze anti-anginosa.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Ranolazine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding van deze middelen onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

1.3. Hartfalen

In dit hoofdstuk worden enkel geneesmiddelen besproken met als belangrijkste indicatie hartfalen. Diuretica, bètablokkers, ACE-inhibitoren/sartanen en gliflozines hebben meerdere belangrijke indicaties en worden daarom in afzonderlijke hoofdstukken besproken (*zie 1.4.2.*, *1.5.*, *1.6.*, *1.7.*, *5.1.9.*).

Plaatsbepaling

- Acuut hartfalen
  - Acuut hartfalen is een urgentie waarbij in de pre-hospitaalfase parenteraal lisdiuretica gebruikt worden.[37] Nitraten kunnen eventueel worden toegediend, vooral bij een bloeddruk die hoger is dan de bekende bloeddruk en na beoordeling van de risico-batenverhouding (risico op hypotensie).[38] Morfine kan worden toegediend in geval van angst, pijn of distress, maar ambulante toediening wordt niet aanbevolen vanwege het risico op hypotensie.[37 39] Zuurstof wordt toegediend in geval van gedaalde zuurstofsaturatie.[37 40] In het ziekenhuis is er ook een plaats voor intraveneuze toediening van acetazolamide[41] , nitraten, milrinon, levosimendan, dobutamine of digoxine (enkel in geval van hartfalen bij VKF met snel ventriculair antwoord).[40 42 43]
- Chronisch hartfalen
  - Zie *WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen*.
  - Diuretica verlichten bij alle vormen van chronisch hartfalen de symptomen van water- en

zoutretentie. Meestal worden de lisdiuretica in deze indicatie verkozen wegens hun krachtiger diuretisch effect. De minimaal effectieve dosis van het diureticum wordt toegediend; hierbij is het bepalen van een optimaal gewicht en het regelmatig wegen van de patiënt een goede indicator.[44 36 45]

- Chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie (HFrEF):
  - Volgens de huidige richtlijnen bestaat de basisbehandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie uit een combinatie van vier geneesmiddelen ("*foundational therapy*"): een remmer van het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitor, sartaan of het complex sacubitril/valsartan), een bètablokker, een aldosteronantagonist van de mineralocorticoïdreceptor en een gliflozine [*zie Folia september 2025*].[44 36]
    - **ACE-inhibitoren** hebben een gunstig effect op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit en verbeteren de levenskwaliteit van de patiënt.[44 36]
    - **Sartanen** zijn bij hartfalen minder onderbouwd dan de ACE-inhibtoren en hebben enkel een plaats indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden (bv. wegens hoest).[44 36] Voor de associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan is er geen bewijs van meerwaarde ten opzichte van een ACE-inhibitor alleen. Er is geen winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van verwikkelingen (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe [*zie Folia september 2013*].[36 14]
    - Het **complex sacubitril/valsartan** kan bij een geselecteerde populatie overwogen worden ter vervanging van een ACE-inhibitor of een sartaan (*zie 1.3.2.*, *Folia december 2016 en Folia augustus 2022*).[44 36] In sommige richtlijnen wordt het ook voorgesteld als startbehandeling in plaats van een ACE-inhibitor of sartaan, maar dit is weinig onderbouwd met studiegegevens.
    - **β-blokkers** verbeteren de levenskwaliteit en de levensverwachting. Zij worden opgestart van zodra de patiënt stabiel is.[44 36]
    - **Antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor** (spironolacton of eplerenon) werden enkel onderzocht bij patiënten met blijvende symptomen onder een adequate basisbehandeling met ACE-inhibitor en bètablokker. Ze hadden een gunstig effect op mortaliteit en morbiditeit.[44 36]
    - Sommige **gliflozinen** (*zie 5.1.9.*) lijken bij patiënten met blijvende symptomen onder een adequate basisbehandeling met een ACE-inhibitor of sartaan en een β-blokker een gunstig effect te hebben op het aantal hospitalisaties voor hartfalen en mogelijk ook de cardiovasculaire mortaliteit, zowel bij patiënten mét als zonder diabetes [*zie Folia februari 2021*]. In de richtlijnen worden ze reeds opgenomen in de basisbehandeling voor alle patiënten met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie [44 36], hoewel ze in studieverband enkel onderzocht werden als toevoeging aan een bestaande behandeling bij patiënten met blijvende klachten onder deze bestaande behandeling.
    - De richtlijnen raden aan deze geneesmiddelen snel na elkaar of zelfs tegelijkertijd op te starten.[44 36] De aanbevelingen voor deze "*foundational therapy*" met snelle optitratie berust op expert opinie; de werkzaamheid van deze strategie is niet onderzocht in RCT's.[44] De richtlijnen stellen geen duidelijk stappenplan voor opstart en optitratie van deze geneesmiddelen voor.
    - RAS-remmers, bètablokkers en antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor worden aan een lage dosis opgestart en geleidelijk aan opgetitreerd tot de gangbare doses, voor zover deze verdragen worden.[44] Bij snel na elkaar opstarten en optitreren van verschillende geneesmiddelen, zoals nu wordt aangeraden, is het moeilijk te bepalen welk geneesmiddel verantwoordelijk is voor eventuele ongewenste effecten.
  - Indien bètablokkers onvoldoende werkzaam zijn of er een contra-indicatie is voor bètablokkers, is associëren van **ivabradine** (*zie 1.2.3.*) te overwegen indien de hartfrequentie ⩾ 75 slagen/min is en het hartritme sinusaal is. Er zijn minder ziekenhuisopnames, maar er is geen effect op mortaliteit; de risico-batenverhouding is onduidelijk.[36 46 47]
  - De plaats van **vericiguat** (*zie 1.3.3.*) in de behandeling van chronisch hartfalen met verminderde

ejectiefractie is onduidelijk. Het werd enkel onderzocht bij patiënten die recent een episode van decompensatie doormaakten. Het verminderde in deze populatie het aantal ziekenhuisopnames zonder effect op de mortaliteit [*zie Folia mei 2024*].[36]

- De plaats van **nitraten** in de behandeling van chronisch hartfalen is omstreden. In de richtlijnen worden ze niet meer vermeld.
- **Digitalisglycosiden** kunnen bij bepaalde patiënten de klachten verminderen, maar hebben geen bewezen invloed op de mortaliteit en worden in de WOREL-richtlijn niet meer aangeraden in de eerste lijn.[44 36]
- In studies zijn de klinische voordelen van een **intraveneuze ijzerbehandeling** omstreden. Mogelijk zouden slechts bepaalde subgroepen van patiënten met een gedaalde ejectiefractie werkelijk baat hebben bij zo'n behandeling. De richtlijn van WOREL stelt voor om een intraveneuze ijzerbehandeling te overwegen bij HFrEF-patiënten met een ijzertekort, al dan niet in combinatie met anemie.[44]

- Hartfalen met licht verminderde ejectiefractie (HFmrEF):
  - Er werden maar weinig studies uitgevoerd specifiek bij deze populatie. Bovendien hanteren niet alle studies dezelfde grenswaarden voor de ejectiefractie bij het selecteren van de patiënten. Daardoor worden HFmrEF-patiënten nu eens opgenomen in studies over patiënten met gedaalde ejectiefractie, en dan weer in studies over patiënten met bewaarde ejectiefractie. Dat verklaart de verschillen die kunnen worden vastgesteld tussen de verschillende richtlijnen: sommige (zoals WOREL) associëren HFmrEF met HFpEF, terwijl andere (zoals NICE of NHG) het associëren met HFrEF [*zie Folia september 2025*].
- Hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HFpEF):
  - **ACE-inhibitoren/sartanen** en **β-blokkers** toonden bij deze aandoening geen gunstig effect op de overleving [*zie Folia december 2020 en Folia mei 2022*].
  - Sommige richtlijnen, zoals die van WOREL, raden **gliflozines** aan bij patiënten met chronisch hartfalen met bewaarde ejectiefractie, omdat de gliflozines zich op een gecombineerd eindpunt van morbiditeit en mortaliteit werkzamer toonden dan placebo.[48 45]
  - Sommige richtlijnen raden aan om een **antagonist van de mineralocorticoïdreceptor** te overwegen bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie. De klinische studie FINEARTS heeft bij die patiënten namelijk een gunstig effect van finerenon aangetoond op een samengesteld eindpunt van verergering van hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit.[49 50] Het is onzeker of die resultaten ook gelden voor andere antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor.[44]
  - De behandeling moet daarnaast vooral worden toegespitst op controle van bloeddruk en vochtbalans en op het opsporen en adequaat behandelen van comorbiditeiten, zoals coronair lijden, voorkamerfibrillatie, obesitas, diabetes, nierinsufficiëntie en pulmonaire hypertensie [*zie Folia december 2020*].[45]

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten ligt de nadruk vaak op symptoomverlichting en levenskwaliteit, en niet op de prognose en de levensverwachting. (Zeer) oude patiënten beschikken vaak niet over voldoende informatie over de ernst van hun hartfalen, terwijl dit zou bijdragen aan een betere zelfbehandeling, een beter beheer van noodsituaties en een betere planning van de zorg (*advanced care planning*).
- Een grote meerderheid van de interventiestudies heeft niet specifiek betrekking op (zeer) oude personen. Het is echter aanvaard dat de medicamenteuze behandeling bij ouderen moet worden gevolgd zoals bij jongere patiënten, zolang er geen ongewenste effecten of interacties met andere geneesmiddelen optreden.
- Bij ouderen is de aanpak van hartfalen dus in het algemeen dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*). Er zijn echter studies nodig bij (zeer) oude personen om de plaats te bepalen van de associatie sacubitril/valsartan, ivabradine of de gliflozines.
- De voorzorgen bij gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie

rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*). Vergeet echter niet dat de oudere populatie gevoeliger is voor de ongewenste effecten van geneesmiddelen (bv. hypotensie). Die kwetsbaarheid is des te groter omdat ouderen een verminderde nierfunctie kunnen hebben en vaak meerdere geneesmiddelen tegelijk gebruiken.
- Om te weten welke geneesmiddelen werden geselecteerd voor de behandeling van hartfalen bij ouderen, *zie 1.4.*, *1.5.* en *1.7.*.

Bijzondere voorzorgen

- Een nauwkeurige opvolging van nierfunctie en elektrolyten (in het bijzonder de kaliëmie) is noodzakelijk bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor, een sartaan of het sacubitril/valsartan complex, zeker als ook een aldosteronantagonist wordt gegeven: controles voor opstart, bij dosisaanpassing en daarna zesmaandelijks tot jaarlijks bij stabiele patiënten of frequenter bij hoogrisicopatiënten (decompensatie, kwetsbare ouderen, patiënten met ernstig verminderde nierfunctie).[51]
- Om hypotensie te vermijden wordt elk geneesmiddel aan een lage dosis gestart en traag opgetitreerd. Dit is bijzonder het geval voor het gebruik van β-blokkers in deze indicatie.

1.3.1. Digitalisglycosiden

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Obstructieve cardiomyopathie.
- Supraventriculaire ritmestoornissen met accessoire atrioventriculaire geleidingsbundel (bv. syndroom van Wolff-Parkinson-White).
- Ventrikeltachycardie.
- Voorkamerfibrillatie en -flutter met traag ventriculair ritme.
- Digoxine: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - De gegevens over gebruik van digitalisglycosiden tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Strikt opvolgen van de plasmaconcentraties van digoxine tijdens de zwangerschap is aangewezen wegens een mogelijke daling van de plasmaconcentraties door toename van renale excretie.
- Borstvoeding:
  - Het gebruik van digoxine tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig vanwege de klinisch verwaarloosbare hoeveelheden die in de moedermelk worden uitgescheiden.
  - Metildigoxide wordt afgeraden tijdens de periode van borstvoeding wegens de lange halfwaardetijd (SKP).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van digoxine zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Digoxine vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Digoxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met P-gp-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat deze middelen een ongunstige risico-batenverhouding hebben.

Bijzondere voorzorgen

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

Toediening

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

1.3.2. Sacubitril/valsartan complex

Sacubitril is een inhibitor van neprilysine, een enzym dat tussenkomt in de afbraak van onder andere de natriuretische peptiden. Dit leidt tot daling van de arteriële bloeddruk, vasodilatatie en toename van de diurese. Valsartan is een angiotensine II-receptorantagonist (*zie 1.7.2.*). In dit complex met sacubitril is de biologische beschikbaarheid van valsartan hoger dan deze van valsartan in monopreparaat.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*.
- De meerwaarde van het complex sacubitril/valsartan ten opzichte van een ACE-inhibitor (of een sartaan) op het vlak van globale mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen is onduidelijk. Winst werd enkel aangetoond in één studie bij patiënten met blijvende symptomen van hartfalen met gedaalde ejectiefractie onder maximale behandeling met een ACE-inhibitor of sartaan, een bètablokker en diuretica. Dit ging ten koste van een extra verhoogd risico van hypotensie en angio-oedeem. Ouderen en patiënten met ernstig hartfalen waren ondervertegenwoordigd in deze studie. Er zijn weinig gegevens op cardiovasculaire eindpunten over de meerwaarde van het complex bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd hartfalen, patiënten zonder voorafgaande geoptimaliseerde standaardbehandeling of patiënten die symptoomvrij zijn onder een geoptimaliseerde standaardbehandeling [*zie Folia december 2016 en Folia augustus 2022*].[51] [36] .
- Bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie (*zie 1.3.*) kon er met het complex sacubitril/valsartan geen voordeel aangetoond worden ten opzichte van een sartaan in monotherapie [*zie Folia december 2020 en Folia augustus 2022*].[51] [52] In de meeste richtlijnen wordt geen aanbeveling geformuleerd voor het gebruik van sacubitril/valsartan in deze populatie.[45]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Hoest (soms na meerdere jaren behandeling).
- Hypotensie na de toediening van de eerste dosis of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensinesysteem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen.
- Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie.
- Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.
- Rash.
- Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree), smaakstoornissen.
- Angio-oedeem, dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem dat niet te wijten was aan ACE-inhibitorgebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Sartanen zijn, naar analogie met de ACE-inhibitoren, gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de**

zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus).

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

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van sacubritil/valsartan complex zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Het complex sacubritil/valsartan vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren/sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (***zie Inl.6.2.7.***).**
- Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij het combineren van een sartaan met een NSAID of een diureticum.
- Licht verhoogd risico op hypoglykemie bij patiënten die insuline, hypoglykemiërende sulfamiden of gliniden gebruiken.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken: racecadotril, everolimus, sirolimus en temsirolimus, estramustine en vildagliptine (en mogelijk ook de andere gliptines).
- Valsartan is een substraat van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

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

1.3.3. Vericiguat

Vericiguat is een inductor van het oplosbaar guanylaatcyclase met vasodilaterende eigenschappen, net zoals riociguat, dat gebruikt wordt bij de behandeling van pulmonale hypertensie (*zie 1.14.*).

Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*.
- Bij volwassenen met hartfalen met gedaalde ejectiefractie die de voorbije 6 maanden een decompensatie doormaakten, verminderde vericiguat, toegevoegd aan de standaardbehandeling, in beperkte mate het primaire samengestelde eindpunt "cardiovasculaire mortaliteit of ziekenhuisopname wegens hartfalen" ten opzichte van placebo. Dit verschil was vooral een gevolg van een daling van de ziekenhuisopnames. Er was geen verschil voor wat betreft globale of cardiovasculaire mortaliteit (secundaire eindpunten) [*zie Folia mei 2024*].

- Vericiguat werd niet vergeleken met andere behandelingen voor hartfalen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatisch chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie na een recente decompensatie waarvoor intraveneuze behandeling noodzakelijk was.

Contra-indicaties

- Associatie met andere inductoren van het oplosbaar guanyaatcyclase.

Ongewenste effecten

- Anemie.
- Hypotensie.
- Duizeligheid.
- Gastro-intestinale last.
- Oedemen.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Bijzondere voorzorgen

- De bloeddruk opvolgen (risico van hypotensie).

1.3.4. Milrinon

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*.
- De plaats van milrinon is zeer beperkt (enkel in ziekenhuismilieu) omwille van de mogelijkheid van zeer ernstige ongewenste effecten.[40 42]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Therapieresistent ernstig acuut hartfalen.

Ongewenste effecten

- Ventriculaire en supraventriculaire aritmiëen, hypotensie.
- Elektrolytstoornissen, acuut nierfalen.
- Zelden: ventrikelfibrillatie, angina pectoris, bronchospasme, anafylactische shock.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Bijzondere voorzorgen

- Continue monitoring van hart- en nierfunctie is nodig.

1.3.5. Levosimendan

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*.
- De plaats van levosimendan is zeer beperkt (enkel in ziekenhuismilieu) omwille van mogelijke zeer ernstige ongewenste effecten.[40 42]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Ernstige hypotensie, ernstige tachycardie, voorgeschiedenis van ernstige aritmie (zoals *torsades de pointes*).
- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Bijzondere voorzorgen

- Continue cardiale monitoring is nodig.

1.4. Diuretica

In dit hoofdstuk worden besproken:

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

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*
- In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de

uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
- Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds werden behandeld met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Posologie

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

1.4.1. Kaliumverliezende diuretica

1.4.1.1. Thiaziden en aanverwanten

Onder de naam thiaziden worden een aantal diuretica met een benzothiadiazinekern met sulfonamidesubstitutie gegroepeerd. Sommige moleculen met een andere structuur (bv. chloortalidon en indapamide) worden gewoonlijk samen met de thiaziden besproken, gezien hun effecten gelijkaardig zijn.
Hydrochloorthiazide is het enige thiazide beschikbaar op de Belgische markt en dit enkel in combinatiepreparaten (*zie 1.1.4.*); chloortalidon en indapamide zijn wel als monopreparaat beschikbaar.
Thiaziden en aanverwante producten geven een dosisafhankelijke vermeerdering van de uitscheiding van natrium en water.

Plaatsbepaling

- Thiaziden en aanverwanten verlagen de morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie (*zie 1.1.*). Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie is starten met een thiazidediureticum of aanverwant diureticum in lage dosis een correcte keuze, gezien de vele studies hiermee, de beperkte ongewenste effecten en de lage kostprijs [*zie Folia april 2020*].[9] Dit geldt ook bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt.[10 11] Het antihypertensieve effect van diuretica blijft aanwezig, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.[9]
- Thiaziden en aanverwanten worden gebruikt bij water- en zoutretentie en oedeem.
- Bij hartfalen worden meestal de lisdiuretica verkozen wegens hun krachtiger diuretisch effect (*zie 1.3.*). Een thiazidediureticum kan echter een alternatief zijn bij lichte overvullingssymptomen.[36]
- Op basis van oudere studies en jarenlange ervaring worden thiaziden gebruikt voor de profylaxe van calciumoxalaatlithiasis (indicatie niet vermeld in de SKP).[53] In een recente grote studie zag men echter geen invloed van thiazidegebruik op de hervalfrequentie van nefrolithiasis.[54]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Water- en zoutretentie, oedeem.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Dehydratie met het gevoel van een droge mond, orthostatische hypotensie, vertigo, verminderde eetlust.
- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyponatriëmie, magnesiumdeficiëntie.
- Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).

- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie, vooral bij hoge doses. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met thiaziden toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.
- Dermatitis, huiduitslag.[27 28]
- Pruritus.
- Erectiestoornissen.
- Zelden: trombocytopenische purpura, fotosensibilisatie; licht verhoogd risico op basocellulair en plaveiselcelcarcinoom.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek "*Zwangerschap en borstvoeding*" in *1.1.*.
  - In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
  - Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds werden behandeld met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
  - Hydrochloorthiazide: er zijn geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen bij het kind. Hydrochloorthiazide kan een verminderde doorbloeding van de placenta geven wanneer de behandeling gestart wordt tijdens de zwangerschap. Het wordt daarom afgeraden om met dit preparaat tijdens de zwangerschap te starten.
  - Chloortalidon en indapamide: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Thiazidediuretica zijn in verband gebracht met enkele ongewenste effecten bij het ongeboren kind (hypoglycemie, trombocytopenie, hyponatriëmie en hypokaliëmie).
- Borstvoeding:
  - Het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.
  - Het gebruik van chloortalidon wordt afgeraden tijdens de borstvoeding wegens het risico op stapeling door de lange halfwaardetijd.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van indapamide tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van hartfalen kan een thiazidediureticum een alternatief zijn bij milde symptomen van overvulling.[51 36] Er moet echter worden opgemerkt dat thiaziden en aanverwanten minder effectief zijn bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), wat bij ouderen vaker het geval is.
- De voorzorgen bij gebruik van thiaziden en aanverwanten zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Chloortalidon en indapamide vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Omdat het dorstgevoel afneemt met de leeftijd, is het risico op de ontwikkeling van elektrolytstoornissen groter bij oudere patiënten.
  - Dehydratie is een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

- Regelmatige controles van serumcreatinine en natrium- en kaliumconcentraties zijn vooral belangrijk bij patiënten met een verhoogd risico op een verstoorde elektrolytenbalans of in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevig zweten). Volumedepletie, dehydratie en elke significante verstoring van de elektrolyten en het zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd.
- Het symbool 80+ ter hoogte van chloortalidon betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- Verminderd diuretisch en antihypertensief effect bij associëren met NSAID's.
- Verhogen van het risico van verslechtering van de nierfunctie (met verhogen van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij gelijktijdige behandeling met een diureticum + NSAID + ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico op hypokaliëmie bij associëren met corticosteroïden, laxativa, amfotericine B of ACTH.
- Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met SSRI's, lisdiuretica of carbamazepine.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit in geval van hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op hypercalciëmie bij associëren met calcium of vitamine D.
- Vertraagde renale eliminatie van cytotoxische producten (bv. methotrexaat, cyclofosfamide) en versterking van hun myelosuppressieve effecten.

Bijzondere voorzorgen

- De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie). Met de lage doses die worden gebruikt bij hypertensie zijn elektrolytenstoornissen meestal geen probleem.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Thiaziden en aanverwanten zijn minder doeltreffend bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Hypokaliëmie, die mogelijk wordt veroorzaakt door thiaziden en aanverwanten, kan het QT-interval verlengen.

1.4.1.2. Lisdiuretica

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

Plaatsbepaling

- Wegens hun korte en krachtige werking zijn ze minder geschikt voor de behandeling van hypertensie, tenzij bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).[55]
- Bij hartfalen worden meestal de lisdiuretica verkozen wegens hun krachtiger diuretisch effect (*zie 1.3.*). De keuze van het lisdiureticum lijkt de mortaliteit niet te beïnvloeden.[56]
- In tegenstelling tot de thiaziden behouden de lisdiuretica, hooggedoseerd, ook bij ernstige inkrimping van de nierfunctie hun diuretische werking.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Hypokaliëmie en hyponatriëmie.
- Anurie.
- Hepatische encefalopathie (SKP).
- Furosemide en torasemide: allergie voor sulfamiden.

Ongewenste effecten

- Dehydratie, (orthostatische) hypotensie.
- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyponatriëmie, magnesiumdeficiëntie, verhoogde calciumuitscheiding.
- Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie, vooral bij hoge doses. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk.
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Bumetanide: syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell.
- Erectiestoornissen.
- Ototoxiciteit bij hoge doses.
- Zelden: fotosensibilisatie, trombocytopenische purpura.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1*.
  - In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
  - Furosemide: De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn overwegend geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen bij het kind op basis van onze bronnen. Toename van de foetale urineproductie is mogelijk. Een mogelijke relatie tussen gehoorschade en het gebruik tijdens de zwangerschap is ook niet uit te sluiten.
  - Bumetanide en torasemide: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van hartfalen raden de klinische richtlijnen aan om in eerste instantie laaggedoseerde lisdiuretica te gebruiken vanwege hun grotere effect op de natriurese en de diurese.[51] [36] Bij ouderen moeten lisdiuretica echter met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege hun krachtige diuretische effect

(risico op hypotensie).

- De voorzorgen bij gebruik van lisdiuretica zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Omdat het hypotensieve effect van lisdiuretica bijzonder uitgesproken kan zijn, is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten.
  - Omdat het dorstgevoel afneemt met de leeftijd, is het risico op de ontwikkeling van elektrolytstoornissen groter bij oudere patiënten.
  - Dehydratie is een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Regelmatige controles van serumcreatinine en natrium- en kaliumconcentraties zijn vooral belangrijk bij patiënten met een verhoogd risico op een verstoorde elektrolytenbalans of in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevig zweten). Volumedepletie, dehydratie en elke significante verstoring van de elektrolyten en het zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd.
- Een verhoogd risico op mortaliteit werd vastgesteld bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig behandeld worden met furosemide en risperidon. Voorzichtigheid is geboden en de risico's en voordelen van deze associatie of van gelijktijdige behandeling moeten worden afgewogen voordat ze worden gebruikt.
- Het symbool 80+ ter hoogte van chloortalidon betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- Verminderd diuretisch en antihypertensief effect bij associëren met NSAID's.
- Verhogen van het risico van verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij gelijktijdige behandeling met een diureticum + NSAID + ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico op hypokaliëmie bij associëren met corticosteroïden, laxativa, amfotericine B of ACTH.
- Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met SSRI's, lisdiuretica of carbamazepine.
- Verhoogd risico van mortaliteit bij patiënten met dementie die gelijktijdig behandeld worden met furosemide en risperidon.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit door de hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op nefrotoxiciteit van bepaalde cefalosporines, en op nefro- en ototoxiciteit van de aminoglycosiden.

Bijzondere voorzorgen

- De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie). Het monitoren van het ionogram is met name aangewezen bij hoge doses bij patiënten met hartfalen of levercirrose, evenals bij oudere patiënten.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij kwetsbare patiënten.
- Hypokaliëmie, die mogelijk wordt veroorzaakt door thiaziden en aanverwanten, kan het QT-interval verlengen.

- Er bestaat een kruisgevoeligheid tussen lisdiuretica en sulfamiden (bijvoorbeeld sulfonamide-antibiotica of hypoglykemiërende sulfamiden).
- Furosemide is lichtgevoelig (niet te lang aan licht blootstellen).[57]

1.4.2. Kaliumsparende diuretica

Spironolacton, eplerenon en finerenon zijn antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor; amiloride (enkel beschikbaar als combinatiepreparaat, *zie 1.4.4.*) werkt via inhibitie van het epitheliale natriumkanaal.

Plaatsbepaling

- Hypertensie (*zie 1.1.*): er zijn geen studies met kaliumsparende diuretica in monotherapie als startbehandeling bij hypertensie; spironolacton wordt soms gebruikt als aanvullende behandeling bij hypertensie resistent aan meerdere antihypertensiva.[4]
- Hartfalen (*zie 1.3.*):
  - Spironolacton en eplerenon maken deel uit van de basisbehandeling van chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie; de ervaring met spironolacton is veel groter dan met eplerenon dat ook veel duurder is en slechts onder zeer specifieke voorwaarden terugbetaald wordt.[51 36]
  - Een recente studie bij patiënten met hartfalen met bewaarde of licht verminderde ejectiefractie suggereert een gunstig effect van finerenon op de verslechtering van hartfalen en de cardiovasculaire mortaliteit.[50] De andere antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor toonden in deze populatie geen voordeel ten opzichte van placebo op een gecombineerd eindpunt van morbiditeit en mortaliteit.[51 52] In de meeste richtlijnen wordt geen aanbeveling geformuleerd voor het gebruik van mineralocorticoïdreceptorantagonisten in deze populatie.[45]
- Finerenon lijkt werkzaam voor het vertragen van de progressie van de nierinsufficiëntie en mogelijk ook het verlagen van het cardiovasculaire risico bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes, die reeds behandeld worden met een ACE-inhibitor of een sartaan.[58] Meer gegevens op langere termijn en rechtstreekse vergelijkingen met de gliflozines zijn nodig om de juiste plaats van finerenon in deze indicatie te bepalen (*zie Folia maart 2023*).

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*.
  - In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van kaliumsparende diuretica tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Spironolacton is waarschijnlijk veilig tijdens de borstvoeding.
  - Eplerenon, finerenon: 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).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van kaliumsparende diuretica zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Eplerenon en spironolacton vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Finerenon vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Omdat matige en ernstige nierinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen, is het risico op hyperkaliëmie bij deze patiënten des te groter.
  - Omdat het dorstgevoel afneemt met de leeftijd, is het risico op de ontwikkeling van elektrolytstoornissen groter bij oudere patiënten.
  - Dehydratie is een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.
- Regelmatige controles van serumcreatinine en natrium- en kaliumconcentraties zijn vooral belangrijk bij patiënten met een verhoogd risico op een verstoorde elektrolytenbalans of in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevig zweten). Volumedepletie, dehydratie en elke significante verstoring van de elektrolyten en het zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd.
- Het symbool 80+ ter hoogte van spironolacton betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- **Stijging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsupplementen of met andere kaliumsparende middelen (o.a. NSAID's, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines, ACE-inhibitoren en sartanen) (***zie Inl.6.2.7.***).**
- Verhoogd risico van nierfunctiestoornissen bij associëren met NSAID's.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Spironolacton zou de effecten van abirateron, een anti-androgeen voor de behandeling van prostaatcarcinoom, kunnen tegengaan door binding aan de androgeenreceptor, met stijging van het PSA.
- Eplerenon en finerenon zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie), zeker bij oudere patiënten of bij nier- of

leverinsufficiëntie.

- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Bij de behandeling van hartfalen kan hyperkaliëmie optreden, omdat daarbij dikwijls ook met lage doses spironolacton en eplerenon, omdat daarbij dikwijls ook ACE-inhibitoren, sartanen of een neprilysine-inhibitor worden gebruikt (*zie Inl.6.2.7.*).
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie: verhoogd risico van hyperkaliëmie.

1.4.3. Koolzuuranhydrase-inhibitoren

Plaatsbepaling

- Koolzuuranhydrase-inhibitoren worden niet meer gebruikt voor de chronische behandeling van hypertensie of oedeem. Op basis van studies van goede kwaliteit worden ze soms, toegevoegd aan lisdiuretica, gebruikt bij ernstig oedeem ten gevolge van acuut gedecompenseerd hartfalen.[41]
- Glaucoom: orale vormen hebben als indicatie in hun SKP chronisch en acuut glaucoom; lokale vormen (oogdruppels) zijn echter te verkiezen omdat ze minder ongewenste effecten geven (*zie 16.4.*).[59] [60] Enkel bij acuut gesloten-hoekglaucoom, wanneer snel een forse daling van de oogdruk nodig is, hebben orale vormen nog een plaats.[59]
- Hoogteziekte[61] [62] [*zie Folia mei 2019*] en benigne intracraniële hypertensie [63] zijn goed onderbouwde indicaties, maar die worden niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- In uitzonderlijke omstandigheden: behandeling van oedeem als gevolg van hartinsufficiëntie.
- Acute fase gesloten hoekglaucoom, chronisch open hoekglaucoom (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hyperchloremische acidose.
- Bijnierschorsinsufficiëntie.
- Gesloten-hoekglaucoom (bij langdurige toediening).
- Allergie voor sulfamiden.
- Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*.
  - In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van koolzuuranhydrase-

inhibitoren tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van koolzuuranhydrase-inhibitoren tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

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

1.4.4. Combinatiepreparaten van diuretica

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hyponatriëmie.
- Anurie, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Hepatische encefalopathie.

Ongewenste effecten

- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyperkaliëmie, hyponatriëmie, magnesiumdeficiëntie, verhoogde calciumuitscheiding.
- Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie, vooral bij hoge doses. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk.
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Ototoxiciteit bij hoge doses.
- Zelden: fotosensibilisatie, trombocytopenische purpura.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*.
- In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van kaliumsparende diuretica zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Het combinatiepreparaat furosemide/amiloride vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

- Omdat matige en ernstige nierinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen, is het risico op hyperkaliëmie bij deze patiënten des te groter.
- Omdat het dorstgevoel afneemt met de leeftijd, is het risico op de ontwikkeling van elektrolytstoornissen groter bij oudere patiënten.
- Dehydratie is een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

- Regelmatige controles van serumcreatinine en natrium- en kaliumconcentraties zijn vooral belangrijk bij patiënten met een verhoogd risico op een verstoorde elektrolytenbalans of in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevig zweten). Volumedepletie, dehydratie en elke significante verstoring van de elektrolyten en het zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd.

Interacties

- **Stijging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsupplementen of met andere kaliumsparende middelen (o.a. NSAID's, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines, ACE-inhibitoren en sartanen) (***zie Inl.6.2.7.***).**
- Verhoogd risico op hypokaliëmie bij associaties met corticosteroïden, laxativa, amfotericine B of ACTH.
- Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met SSRI's, lisdiuretica of carbamazepine.
- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- Verminderd diuretisch en antihypertensief effect bij associëren met NSAID's.
- Verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie (met risico op acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij het combineren van een diureticum + een NSAID + een ACE-inhibitor of een sartaan.
- Verhoogd risico op mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig behandeld worden met furosemide en risperidon.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit door de hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op nefrotoxiciteit van bepaalde cefalosporines, en op nefro- en ototoxiciteit van de aminoglycosiden.
- Torasemide is een substraat van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Natriëmie en kaliëmie opvolgen, zeker bij gebruik van hoge doses bij patiënten met hartfalen of levercirrose en bij ouderen.
- De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie). Het monitoren van het ionogram is met name aangewezen bij hoge doses bij patiënten met hartfalen of levercirrose, evenals bij oudere patiënten.
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie: verhoogd risico van hyperkaliëmie.
- **Deze combinatiepreparaten zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (SKP) wegens het risico op hyperkaliëmie met een risico op levensbedreigende ritmestoornissen. Associëren met kaliumsupplementen is om dezelfde reden te vermijden. Gelijktijdige toediening van andere kaliumsparende middelen (o.a. NSAID's, ACE-inhibitoren, sartanen, heparines en trimethoprim (co-trimoxazol)) dient voorzichtig te gebeuren (***zie Inl.6.2.7.***).**
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Hypokaliëmie, die mogelijk wordt veroorzaakt door lisdiuretica, kan het QT-interval verlengen.

- Er bestaat een kruisgevoeligheid tussen lisdiuretica en sulfamiden (bijvoorbeeld sulfonamide-antibiotica of hypoglykemiërende sulfamiden).
- Furosemide is lichtgevoelig (niet te lang aan licht blootstellen).[57]

1.5. Bètablokkers

Bètablokkers vertragen het hartritme, verminderen de myocardcontractiliteit en verminderen de myocardiale zuurstofbehoefte. Ze induceren een geleidelijke daling van de bloeddruk.
Bepaalde farmacologische eigenschappen van β-blokkers hebben klinisch belang.

- Cardioselectiviteit (β_1-selectiviteit): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, landiolol, metoprolol, nebivolol. Cardioselectiviteit is relatief en neemt af met hogere doses.
- Intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA): acebutolol, carteolol (alleen oftalmologisch gebruik).
- Hydrofilie/lipofilie: atenolol, carteolol, esmolol, landiolol, sotalol zijn hydrofiel; acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn lipofiel.
- Vasodilaterend vermogen: carvedilol, labetalol en nebivolol.
- Ook alfa-blokkerende eigenschappen: labetalol en carvedilol.
- Korte werkingsduur: esmolol en landiolol (toegediend via intraveneus infuus).
- Sotalol heeft naast β-blokkerende eigenschappen ook antiaritmische eigenschappen en wordt enkel als antiaritmicum gebruikt (*zie 1.8.3.5.*). Gezien zijn proaritmische eigenschappen wordt sotalol best niet gebruikt in de klassieke indicaties van de β-blokkers.[64]

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (*zie 1.1.*): β-blokkers verlagen bij hypertensie de morbiditeit.[4 65] Bètablokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan diuretica, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren of sartanen[8] , hoewel dit controversieel blijft. Het overgrote deel van de studies werd met atenolol uitgevoerd en het is daarom onduidelijk of deze bevindingen ook gelden voor de andere β-blokkers.[8]
- *Angina pectoris* (*zie 1.2.*): β-blokkers vormen dikwijls de basis van de therapie, vooral na myocardinfarct.[32] Het effect is waarschijnlijk even groot voor alle β-blokkers.
- *Secundaire preventie na myocardinfarct* (gedurende minimum 12 maanden): voordeel aangetoond ter preventie van plotse dood (voor acebutolol, metoprolol en propranolol) en voor de behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie.[32] Sommige studies suggereren dat door de huidige aanpak van acuut myocardinfarct, toediening van β-blokkers in secundaire preventie minder belangrijk geworden is [*zie Folia februari 2025*].[32 66 67]
- *Ritmestoornissen*: onderhoudsbehandeling van sommige supraventriculaire en ventriculaire aritmieën (*zie 1.8.*). Sommige β-blokkers bestaan in intraveneuze vorm voor de spoedbehandeling van bepaalde supraventriculaire tachycardieën; een dergelijke intraveneuze behandeling gebeurt alleen in gespecialiseerd milieu. Sotalol onderscheidt zich van de andere β-blokkers door zijn klasse III-antiaritmische eigenschappen; **sotalol heeft echter pro-aritmogene eigenschappen**, en is alleen geïndiceerd bij bepaalde aritmieën (*zie 1.8.3.5.*).[64]
- *Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord*: vertraging van het hartritme voor *rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (*zie 1.8.*).[68]
- *Stabiel chronisch hartfalen* (*zie 1.3.*): winst op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bewezen voor bisoprolol, carvedilol, metoprololsuccinaat en nebivolol.[51 36]
- *Hyperthyreoïdie*: symptomatische behandeling van de cardiale symptomen tot euthyreoïdie is bereikt (vooral propranolol en ook metoprolol).[69]
- *Profylactische behandeling van migraine* (*zie 10.9.2.*): β-blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit hebben, op basis van de beschikbare evidentie, de beste risico-batenverhouding.[70] De meeste studies werden uitgevoerd met metoprolol en propranolol, die ook de indicatie profylactische behandeling van migraine hebben in de SKP.

- *Essentiële tremor*: meest bestudeerd met propranolol, dat ook als enige deze indicatie in de SKP heeft.[71]
- *Podiumvrees*: propranolol, eenmalige toediening.[72]
- *Glaucoom*: lokale behandeling (*zie 16.4.2.*).[60 59]
- Preventie van bloedingen in het bovenste gedeelte van het gastro-intestinale stelsel bij portale hypertensie met varices ter hoogte van de slokdarm: propranolol en carvedilol (offlabel) op basis van verschillende klinische studies.[73]
- *Prolifererend infantiel hemangioom*: propranololoplossing[74] : sinds 1 maart 2022 wordt enkel nog de magistrale bereiding terugbetaald (aan 100%): *propranololhydrochloridedrank FNA* [*zie Folia april 2022 en Folia augustus 2022*].

Indicaties (synthese van de SKP)

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

- Hypertensie.
- Angina pectoris.
- Secundaire preventie na myocardinfarct.
- Aritmieën, vertraging van het hartritme.
- Stabiel chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie.
- Hyperthyreoïdie.
- Idiopathisch beven, palpitaties bij angst.
- Migraine: profylactische behandeling, *zie 10.9*.
- Slokdarmvarices: preventie van bloedingen.
- Propranololoplossing: prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is.

Contra-indicaties

- Ernstige of symptomatische bradycardie.
- *Sick Sinus Syndroom*.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve β-blokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve β-blokkers (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Ernstige of symptomatische arteriële hypotensie.
- Acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen.
- Ernstig perifeer vaatlijden.
- Associëren met verapamil intraveneus (*zie rubriek "Interacties"*).
- Carvedilol, nebivolol: leverinsufficiëntie (SKP). Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* worden nebivolol en metoprolol (deze laatste evenwel enkel bij ernstige cirrose) als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld. Carvedilol wordt daarentegen beoordeeld als "veilig" (wat in tegenspraak is met de contra-indicaties in de SKP) bij levercirrose, op voorwaarde dat de dosis aangepast wordt (zie rubriek "Dosering" voor aangepaste dosering bij leverinsufficiëntie).

Ongewenste effecten

- Moeheid en verminderde inspanningscapaciteit.
- Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met β-blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen.
- (Orthostatische) hypotensie.
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder bij gebruik van cardioselectieve β-blokkers.
- Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de β-blokkers met vasodilaterend vermogen.

- Erectiestoornissen.
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele β-blokkers.
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan.
- Exacerbatie van psoriasis.
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden.
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met β-blokkers toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, dyspepsie, transitstoornissen…).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1*.
  - Meerdere bronnen stellen een β-blokker als eerste keuze voor bij hypertensie tijdens de zwangerschap. De meeste gegevens zijn beschikbaar voor labetalol, maar ook atenolol, metoprolol en propranolol worden als waarschijnlijk veilig beschouwd. Voor al deze β-blokkers wordt echter een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging bij de foetus bij langdurig gebruik door de moeder. Voor andere β-blokkers zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap.
  - **Gebruik van een β-blokker in het derde trimester en tijdens de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.** Monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling wordt geadviseerd.
- Borstvoeding: labetalol, metoprolol en propranolol kunnen veilig worden gebruikt. Acebutolol, atenolol en sotalol bereiken hoge concentraties in de moedermelk en worden tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van bètablokkers zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Atenolol, carvedilol, esmolol en nebivolol vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Bij ouderen is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het bepalen van de startdosis of het verhogen van de dosis.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige middelen (bisoprolol, metoprolol) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil, in mindere mate met diltiazem, en met antiaritmica. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- Verhoogd risico van bradycardie bij associëren met ivabradine of bij gelijktijdig gebruik van oogdruppels op basis van bètablokkers.

- Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten.
- Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve β-blokkers).
- Vermindering van het effect van β_2-mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve β-blokkers (*zie ook rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Verminderd antwoord op adrenaline bij behandeling van een anafylactische reactie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van middelen zoals lidocaïne waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet.
- Carvedilol is een substraat van CYP2D6 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Metoprolol, nebivolol en timolol zijn substraten van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Labetalol is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Propranolol is een substraat van CYP1A2, 2D6, 3A4 en 2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Aangeraden wordt om de behandeling te starten met de laagst mogelijke dosis.
- Bij het stoppen van de behandeling met β-blokkers wordt aanbevolen de dagdosis geleidelijk af te bouwen gedurende een periode van minstens 2 weken, zeker bij patiënten met coronairlijden. Bruusk stoppen kan leiden tot tachycardie, hypertensie, ernstige angor, myocardinfarct of ventrikelfibrillatie.
- Wanneer β-blokkers worden opgestart voor de behandeling van hartfalen, bestaat er risico van initiële deterioratie van het hartfalen.
- Cardioselectieve β-blokkers kunnen gebruikt worden bij patiënten met COPD en eventueel bij patiënten met mild tot matig ernstig astma indien er een duidelijke indicatie is; wel moet er aandacht zijn voor optreden van bronchospasme bij inname van de eerste dosis [*zie Folia februari 2012*]. De β_1-cardioselectiviteit neemt af met hogere doses.
- Bij eerstegraads atrioventriculair blok is voorzichtigheid geboden.
- β-blokkers kunnen tekenen van hypoglykemie maskeren.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

Posologie

- Bij de behandeling van hartfalen wordt met zeer lage doses gestart en tracht men de gangbare doses geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden. Bij de andere indicaties is de startdosis doorgaans iets hoger; ook hier kan de dosis geleidelijk verhoogd worden, naargelang het antwoord en de eventuele ongewenste effecten. Bij risicopatiënten zal men voorzichtiger zijn bij starten en bij verhogen van de dosis.
- Voor sommige β-blokkers kan de dagdosis in één dosis worden toegediend, vooral bij hypertensie, waar de bloeddruk juist vóór de volgende inname moet gemeten worden. Wanneer het effect geen 24 uur aanhoudt, dient naar een tweemaal daagse dosering te worden overgegaan of een andere β-blokker gekozen te worden.
- Dosisaanpassing bij leverlijden:
  - Voor carvedilol moet de dosis verminderd worden bij matige tot ernstige leverinsufficiëntie.
  - Voor metoprolol moet de dosis verminderd worden bij matige leverinsufficiëntie (af te raden bij ernstige leverinsufficiëntie).
  - Voor propranolol en labetalol moet de dosis verminderd worden bij leverinsufficiëntie.
  - Bisoprolol kan veilig gebruikt worden tot aan de gebruikelijke dosis van 10 mg per dag.

1.6. Calciumantagonisten

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

1.6.1. Dihydropyridines

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

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (*zie 1.1.*): calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit; die voordelen zijn vooral onderbouwd voor de dihydropyridines.[4] [75] Ze hebben vooral een plaats bij systolische hypertensie bij ouderen[10] en bij patiënten met stabiele angina pectoris.[32]
- *Stabiele en vasospastische angor*: onderhoudsbehandeling (*zie 1.2.*).[32]
- *Syndroom van Raynaud*: het positieve effect van dihydropyridines op de frequentie en de ernst van aanvallen van syndroom van Raynaud (indicatie niet vermeld in de SKP) is vrij goed onderbouwd (vooral voor nifedipine).[76]
- *Tocolyse*: goed onderbouwde indicatie van nifedipine (indicatie niet vermeld in de SKP).[77]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Amlodipine, felodipine, nifedipine: ook stabiele angor.
- Amlodipine: ook vasospastische angor.
- Nimodipine: uitsluitend preventie van ischemische letsels bij acute subarachnoïdale bloedingen.

Contra-indicaties

- Onbehandeld hartfalen.
- Instabiele angor.
- Recent myocardinfarct.
- Lercanidipine: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* worden felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine en verapamil als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Clevidipine: allergie aan soja, pinda's of eieren.

Ongewenste effecten

- Perifere vasodilatatie met hypotensie, reflectoire tachycardie, palpitaties, malaise, warmteopwellingen, flushing, hoofdpijn, enkeloedeem.
- Visusstoornissen, vermoeidheid, duizeligheid.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, dyspepsie, gewijzigde darmtransit).
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Gingivale hyperplasie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*
  - Bij contra-indicatie voor een β-blokker (eerste keuze bij hypertensie tijdens de zwangerschap volgens de meeste bronnen) wordt een calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine met verlengde afgifte en over nicardipine) voorgesteld als alternatief.
- Borstvoeding:
  - Nifedipine en nicardipine zijn de best onderbouwde dihydropyridines en worden als veilig beschouwd bij borstvoeding.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van dihydropyridines zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de

rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
    - Nicardipine vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
    - Lercanidipine en nimodipine vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van amlodipine betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Vele dihydropyridines (amlodipine, felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine), verapamil en diltiazem zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Sommige calciumantagonisten (bv. felodipine en verapamil) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met hartfalen is voorzichtigheid geboden met dihydropyridines, want ze kunnen het risico op cardiovasculaire events en mortaliteit vergroten (SKP). Is een verhoging van de dosering noodzakelijk, dan dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

1.6.2. Verapamil

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

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (*zie 1.1.*): calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit; die voordelen zijn vooral onderbouwd voor de dihydropyridines.[4 75]
- *Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord*: vertraging van het hartritme voor rate control, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (*zie 1.8.*).[68]
- *Stabiele en vasospastische angor*: onderhoudsbehandeling (*zie 1.2.*). Dihydropyridines hebben echter de voorkeur bij deze indicatie.[32]
- *Supraventriculaire tachycardie*: verapamil intraveneus[78] (niet meer gecommercialiseerd in België; wel nog beschikbaar via import uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*), *zie 1.8.*.
- *Clusterhoofdpijn*: verapamil wordt voorgesteld voor de preventie van aanvallen van clusterhoofdpijn, maar de evidentie hiervoor is beperkt (indicatie niet vermeld in de SKP).[79]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Stabiele en vasospastische angor.
- Vertragen van het hartritme (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- Ernstige bradycardie, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, gelijktijdig gebruik van ivabradine.

- Arteriële hypotensie.
- Hartfalen.
- **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers, bij reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White en bij ventrikeltachycardie, wegens het gevaar voor hartfalen en shock.**
- Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt verapamil beoordeeld als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose.

Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Bradycardie, atrioventriculair blok.
- Verminderde contractiliteit van het hart.
- Oedeem, flushing, palpitaties, hoofdpijn, duizeligheid.
- Gastro-intestinale stoornissen: vooral obstipatie en nausea.
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Gingivale hyperplasie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1*.
  - De beperkte gegevens over gebruik van verapamil tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Er zijn weinig gegevens over blootstelling in het tweede en derde trimester, maar tot op heden werden geen specifieke ongewenste effecten vastgesteld.
- Borstvoeding:
  - Verapamil wordt als veilig beschouwd tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van verapamil zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Verapamil kan aanleiding geven tot bradycardie, wat bij ouderen het valrisico verhoogt.
  - Verapamil is een inhibitor van CYP3A4 en een krachtige inhibitor van P-gp: zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding van deze middelen onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van de β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen en shock. Dit geldt omgekeerd ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- De digoxinespiegels in het bloed kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik van verapamil als gevolg van een mogelijk verminderde (extra)renale klaring.
- Verapamil vertraagt de afbraak van alcohol.

- Verapamil is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) en vertoont na orale toediening een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. De biologische beschikbaarheid van verapamil verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- Verapamil is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en een substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*). Bij gelijktijdig gebruik van verapamil met de DOAC's is er hierdoor een verhoogd bloedingsrisico.[80 81]

Bijzondere voorzorgen

- Verapamil moet worden vermeden bij patiënten met hartfalen.
- Verapamil oraal mag enkel gecombineerd worden met bètablokkers oraal onder nauwkeurige klinische controle en ECG-bewaking, vooral aan het begin van de behandeling.
- Aangeraden wordt om de digoxineconcentraties te meten bij de start, aanpassing of stopzetting van de behandeling met verapamil.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

1.6.3. Diltiazem

Diltiazem veroorzaakt perifere vasodilatatie en vertraging van de hartfrequentie.

Plaatsbepaling

- Hypertensie (*zie 1.1.*): calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit; die voordelen zijn vooral onderbouwd voor de dihydropyridines.[4 75]
- Stabiele en vasospastische angor: onderhoudsbehandeling (*zie 1.2.*). Dihydropyridines hebben echter de voorkeur bij deze indicatie.[32]
- Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord: vertraging van het hartritme voor rate control, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (*zie 1.8.*).[68] Die indicatie wordt echter niet vermeld in de SKP van diltiazem (offlabel gebruik).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Stabiele en vasospastische angor.

Contra-indicaties

- Ernstige bradycardie, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, gelijktijdig gebruik van ivabradine.
- Arteriële hypotensie.
- Hartfalen.

Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Bradycardie, atrioventriculair blok.
- Verminderde contractiliteit van het hart.
- Oedeem, flushing, palpitaties, hoofdpijn, duizeligheid.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. dyspepsie, obstipatie).
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Gingivale hyperplasie.

Zwangerschap en borstvoeding

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

in *1.1.*
    - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van diltiazem tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
    - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van diltiazem tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van diltiazem zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
    - Diltiazem kan aanleiding geven tot bradycardie, wat bij ouderen het valrisico verhoogt.
    - Diltiazem vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.*).
    - Bij oudere patiënten kunnen de plasmaconcentraties van diltiazem stijgen.
        - De start- en onderhoudsdoses moeten worden verlaagd ten opzichte van de aanbevolen doses voor de algemene volwassen populatie (klik op het symbool 80+ naast diltiazem om de geneesmiddelenfiche te bekijken).
        - Het is raadzaam om vooral de hartfrequentie nauwlettend op te volgen in het begin van de behandeling.
        - Er bestaat een verhoogd risico op hartritmestoornissen (uitgesproken bradycardie, sinusstilstand), sinus- en atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen bij associëren met bètablokkers, vooral wanneer hogere doses worden gebruikt.
- Het symbool 80+ ter hoogte van diltiazem betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Merk op dat diltiazem werd opgenomen voor een indicatie die niet in de SKP staat (vertraging van het hartritme bij voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord).

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van de β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met diltiazem.
- De digoxinespiegels in het bloed kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik van diltiazem als gevolg van een mogelijk verminderde (extra)renale klaring.
- Diltiazem is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). De biologische beschikbaarheid van diltiazem verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- Diltiazem is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en een substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*). Bij gelijktijdig gebruik van diltiazem met de DOAC's is er hierdoor een verhoogd bloedingsrisico.[80 81]

Bijzondere voorzorgen

- Diltiazem moet worden vermeden bij patiënten met hartfalen.
- Diltiazem mag enkel gecombineerd worden met bètablokkers onder nauwkeurige klinische controle en ECG-bewaking, vooral aan het begin van de behandeling.
- Aangeraden wordt om de digoxineconcentraties te meten bij de start, aanpassing of stopzetting van de behandeling met diltiazem.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva

een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem

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

1.7.1. ACE-inhibitoren

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

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (*zie 1.1.*): ACE-inhibitoren verlagen de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van hypertensie[4 82] ; ze zijn vooral geïndiceerd bij hypertensie met geassocieerde pathologieën zoals hartfalen, acuut myocardinfarct en nierlijden met matig verhoogde (A2) of ernstig verhoogde (A3) albuminurie (al of niet diabetisch).
- *Hartfalen met gedaalde ejectiefractie* (*zie 1.3.*): ACE-inhibitoren hebben een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit.[51 36] Ze worden in deze indicatie samen met diuretica, β-blokkers, een aldosteronantagonist en/of gliflozine voorgeschreven.[51 36]
- *Acuut myocardinfarct*: tenzij contra-indicatie wordt na het infarct bij hemodynamisch stabiele patiënten een behandeling met een ACE-inhibitor ingesteld[83 84] ter preventie van de remodellering van het ventrikel. B. Bij tekenen van ventrikeldisfunctie of hartfalen, bij diabetes en bij chronische nierschade wordt de behandeling met ACE-inhibitoren levenslang doorgegeven.[83 84 85]
- *Nefropathie*: afremmen van de progressie van de nierinsufficiëntie, vooral bij proteïnurie bij diabetici; voor sommige ACE-inhibitoren ook bij niet-diabetische nefropathie.[58 86]
- Voor sommige ACE-inhibitoren (perindopril, ramipril) bestaat volgens enkele oudere studies mogelijk een beperkt bijkomend cardioprotectief effect bij patiënten met chronische coronaire ziekte en/of hoog cardiovasculair risico, wanneer ze toegevoegd werden aan een bestaande (naar huidige normen niet optimale) behandeling.[32 34 35] Veel van deze patiënten hadden aandoening(en) waarvoor het gebruik van een ACE-inhibitor volgens de huidige richtlijnen sowieso al geïndiceerd was (doorgemaakt myocardinfarct, hartfalen.
- Voor de associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan is er geen bewijs van meerwaarde ten opzichte van een ACE-inhibitor alleen. Er is geen winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van verwikkelingen (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe.[36 14]
- Lisinopril wordt *off-label* gebruikt voor migraineprofylaxe. Er is slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid (*zie 10.9.2.*).[87]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

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

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**

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

Ongewenste effecten

- Hoest (soms na meerdere jaren behandeling).
- Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-systeem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen.
- Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie.
- Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.
- Rash.
- Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree), smaakstoornissen.
- Angio-oedeem, dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem dat niet te wijten was aan ACE-inhibitorgebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van ACE-inhibitoren zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Bij ouderen dient de behandeling te worden gestart met zeer lage doses en dient de dosis zeer geleidelijk te worden verhoogd.
  - Bijzondere aandacht moet ook uitgaan naar acute situaties met een risico op uitdroging en acute nierinsufficiëntie, die een tijdelijke dosisverlaging of zelfs een tijdelijke stopzetting van de behandeling rechtvaardigen.
  - Captopril, cilazapril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril en zofenopril vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Fosinopril en ramipril vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van lisinopril betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij

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

Bijzondere voorzorgen

- Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen wegens het risico op verslechtering van de nierfunctie, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses diuretica (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van de ACE-inhibitor en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.
- Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten ACE-inhibitoren voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.
- De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van de ACE-inhibitor te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) moet tijdelijke onderbreking van de ACE-inhibitor worden overwogen bij gebruik van beeldvorming met een joodhoudende contraststof.[29]
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

Posologie

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

1.7.2. Sartanen

De sartanen zijn antagonisten van angiotensine-II ter hoogte van de angiotensine AT_1-receptor. Hun hemodynamische effecten zijn vergelijkbaar met deze van de ACE-inhibitoren.

Plaatsbepaling

- Voor de meeste indicaties blijken de sartanen even werkzaam als de ACE-inhibitoren, maar de werkzaamheid van de ACE-inhibitoren is beter onderbouwd, zeker bij hartfalen.[4 51 36] De sartanen kunnen gebruikt worden als er een indicatie is voor een ACE-inhibitor (*zie 1.7.1.*), maar deze laatste bijvoorbeeld hoest veroorzaakt.

- Sartanen hebben ook nefropathie, vooral bij patiënten met type 2-diabetes, als indicatie in de SKP. ACE-inhibitoren zouden bij deze indicatie echter een grotere winst bieden dan sartanen wat de mortaliteit betreft.[88]
- Voor de associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan is er geen bewijs van meerwaarde ten opzichte van een ACE-inhibitor alleen. Er is geen winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van verwikkelingen (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe.[36 14]
- Het gebruik van het complex sacubitril/valsartan bij hartfalen wordt besproken in *1.3.2.*
- Candesartan wordt *off-label* gebruikt voor migraineprofylaxe. Er is slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid (*zie 10.9.2.*).[87]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Hoest (soms na meerdere jaren behandeling), zeldzamer dan met de ACE-inhibitoren.
- Hypotensie na de toediening van de eerste dosis of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-systeem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen.
- Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie.
- Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.
- Rash.
- Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree), smaakstoornissen.
- Angio-oedeem (dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem dat niet te wijten was aan gebruik van een geneesmiddel met een effect op het renine-angiotensinesysteem), zeldzamer dan bij ACE-inhibitoren.
- Olmesartan: ook ernstige enteropathie met villeuze atrofie en uitgesproken diarree (zeldzaam) [*zie Folia februari 2014* en *Folia januari 2025*] en auto-immune hepatitis.

Zwangerschap en borstvoeding

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

- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van sartanen zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Bij ouderen dient de behandeling te worden gestart met zeer lage doses en dient de dosis zeer geleidelijk te worden verhoogd.
  - Bijzondere aandacht moet ook uitgaan naar acute situaties met een risico op uitdroging en acute nierinsufficiëntie, die een tijdelijke dosisverlaging of zelfs een tijdelijke stopzetting van de behandeling rechtvaardigen.
  - Candesartan en olmesartan vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Eprosartan en telmisartan vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van valsartan betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen wegens het risico op verslechtering van de nierfunctie, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses diuretica (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van het sartaan en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.
- Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten sartanen voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.
- De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van het sartaan te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) moet tijdelijke onderbreking van het sartaan worden overwogen bij gebruik van beeldvorming met een joodhoudende contraststof.[29]
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

Posologie

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

1.8. Antiaritmica

Plaatsbepaling

- Antiaritmica werken symptomatisch en kunnen aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten. Daarom worden de meeste ritmestoornissen enkel behandeld bij hemodynamische weerslag of indien de aritmie subjectief als hinderlijk wordt ervaren. Voor diverse antiaritmica is in langetermijnstudies bij patiënten met coronairlijden of hartfalen verhoogde mortaliteit vastgesteld.[89] [90] Wat betreft het gebruik van antiaritmica bij voorkamerfibrillatie ("*rhythm control*", zie verder), wijzen recentere gegevens op positieve resultaten op harde cardiovasculaire eindpunten; al moeten die resultaten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd (*zie Folia september 2025*).
- Supraventriculaire ritmestoornissen
  - Het gebruik van antiaritmica beperkt zich meestal tot de behandeling van voorkamerfibrillatie en van andere symptomatische supraventriculaire aritmieën.
  - Bij episodes van acute supraventriculaire tachyaritmieën (re-entry-tachycardie) wordt onder monitoring beoogd de episode te onderbreken met adenosine of eventueel een β-blokker of verapamil via intraveneuze injectie[91] (verapamil i.v. alleen beschikbaar via import uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*)).
  - Behandeling van voorkamerfibrillatie:
    - Bij de benadering gericht op frequentiecontrole (*rate control*), waarbij men de ventrikelfrequentie wil vertragen zonder herstel van het sinusritme, worden β-blokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten gebruikt, of soms digoxine, dat evenwel minder doeltreffend is voor *rate control* tijdens inspanning.[92] β-blokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten zijn beter onderbouwd en veiliger in gebruik.[68]
    - Bij de benadering gericht op ritmecontrole (*rhythm control*) is er een poging tot herstel van het sinusritme door elektrische of medicamenteuze cardioversie of in toenemende mate ablatie. Vervolgens kan een langdurige antiaritmische onderhoudsbehandeling worden voorgeschreven om recidieven van voorkamerfibrillatie te beperken.[68] Amiodaron is het meest werkzaam voor het behoud van het sinusritme maar heeft veel ongewenste effecten.[68] [93]
    - *Ritmecontrole* met geneesmiddelen biedt in de meeste gevallen geen voordeel ten opzichte van *rate control*.[68] Volgens de aanbevelingen van de huidige richtlijnen blijft de voorkeur uitgaan naar *rate control*.[94] Met de opkomst van ablatie, zijn er aanwijzingen dat snelle ritmecontrole, bekomen in de eerste maanden na het begin van de VKF-episode, bij bepaalde patiëntengroepen tot betere uitkomsten leidt.[95] Buiten de acute fase na ablatie en voor bepaalde patiëntenprofielen lijkt ablatie op harde cardiovasculaire eindpunten betere resultaten op te leveren dan medicamenteuze controle (rhythm control met antiaritmica of rate control).[96] *Ritmecontrole* wordt vooral voorgesteld voor jongere patiënten, patiënten met recent ontstane VKF of patiënten die veel last ondervinden (palpitaties, hartfalen, inspanningsintolerantie, dyspnee,…).[68]
    - Bij de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie is een anticoagulerende behandeling noodzakelijk. De indicatiestelling gebeurt na afwegen van trombose- en bloedingsrisico. Vitamine K-antagonisten en directe orale anticoagulantia (DOAC's) kunnen in deze indicatie worden gebruikt (*zie 2.1.2.*).[68]

- Bij paroxismale voorkamerfibrillatie zonder onderliggende hartaandoening: bij patiënten met weinig frequente, symptomatische episodes is éénmalige orale inname van een antiaritmicum (waarvan veiligheid en werkzaamheid bij deze patiënt eerder in gecontroleerde ziekenhuissetting werden aangetoond, meestal flecaïnide of propafenon) op het ogenblik van de aanval dikwijls doeltreffend (*pill in the pocket approach*); dit laat dikwijls toe spoedopname en hospitalisatie te vermijden.[68] .
- Bij voorkamerflutter is de medicamenteuze aanpak vergelijkbaar met deze van voorkamerfibrillatie. Antiaritmica zijn bij flutter vaak minder werkzaam en de evidentie voor initiële elektrische cardioversie of ablatie (in tweede tijd) is hoog.[97]
- Ablatie is een therapeutische optie voor de behandeling van verschillende ritmestoornissen waaronder persisterende voorkamerfibrillatie en supraventriculaire re-entry tachycardieën.[98 99 68]
- Geïsoleerde voorkamerextrasystolen zijn doorgaans ongevaarlijk; een behandeling is niet noodzakelijk, tenzij bij storende klachten.[100]

- Ventriculaire ritmestoornissen
  - Bij potentieel levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen zoals ventrikeltachycardie, zijn antiaritmica minder doeltreffend dan een implanteerbare defibrillator. Antiaritmica kunnen bij patiënten met een defibrillator geassocieerd worden om het aantal interventies van de defibrillator te verminderen of te vermijden.[101]
  - Ventrikelextrasystolen zijn meestal goedaardig; een behandeling is niet noodzakelijk, tenzij bij storende klachten.[102]

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- **De antiaritmica hebben vaak een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Proaritmische effecten met risico van verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*, vooral voor disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant. Amiodaron veroorzaakt frequent QT-verlenging maar zelden *torsades de pointes*. Voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*
- Negatief inotroop effect voor vele antiaritmica (minder voor amiodaron).
- Verhoging van de stimulatiedrempel van pacemakers met risico van verlies van captuur (waarbij de pacemakerstimulus niet meer gevolgd wordt door een myocardiale contractie), met de meeste antiaritmica.

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder *rate control* kan *rhythm control* worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*)
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- De voorzorgen bij gebruik van antiaritmica zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

- De meeste antiaritmica zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Voor sommige anti-aritmica vragen ook farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) bijzondere aandacht (*zie Inl.6.3.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

1.8.1. Antiaritmica bij supraventriculaire aritmieën

- In verband met voorkamerfibrillatie, *zie 1.8.*
- Adenosine (i.v.) leidt tot kortdurend atrioventriculair blok (enkele seconden); vernakalant (i.v.) verlengt de atriale refractaire periode. Intraveneus verapamil kan ook gebruikt worden (*zie 1.6.*). Verapamil in intraveneuze vorm is niet meer beschikbaar in België, maar kan worden ingevoerd uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*).

1.8.1.1. Adenosine

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Astma en COPD.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Bradycardie, verlengd QT-syndroom.
- Ernstige hypotensie, gedecompenseerd hartfalen.

Ongewenste effecten

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

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van adenosine zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- De meeste antiaritmica zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Verhoogd effect van adenosine bij gebruik van dipyridamol: dosisreductie van adenosine is nodig.
- Verminderd effect van adenosine bij associëren met theofylline of coffeïne.

Bijzondere voorzorgen

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

1.8.1.2. Vernakalant

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8. en Folia december 2016.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Hartfalen (NYHA-klasse III-IV).
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Ernstige aortastenose.
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 100 mmHg).
- Recent (afgelopen 30 dagen) acuut coronair syndroom.
- QT-verlenging (> 440msec).
- Toediening van andere antiaritmica 4 uur voor en 4 uur na toediening van vernakalant.

Ongewenste effecten

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.

- De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.

- De voorzorgen bij gebruik van vernakalant zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- De meeste antiaritmica zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

1.8.2. Antiaritmica bij ventriculaire aritmieën

Het betreft lidocaïne en fenytoïne. Fenytoïne wordt soms gebruikt als terugvaloptie bij therapieresistente aritmieën en ook bij bepaalde therapieresistentie vormen van epilepsie (*zie 10.7.2.5.*). Fenytoïne voor intraveneuze toediening is niet meer gecommercialiserd in België, maar wordt soms nog gebruikt, geïmporteerd uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*). Deze antiaritmica behoren tot de klasse IB volgens Vaughan Williams.

1.8.2.1. Lidocaïne

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Levensbedreigende ventrikelaritmieën (bv. bij myocardischemie, bij hartchirurgie): in infuus onder monitoring.

Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, tenzij een pacemaker geplaatst is

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Tremor, excitatie, convulsies.
- Neonatale methemoglobinemie (zeer zelden).

Oudere patiënten

- Lidocaïne is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is

voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).

Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lidocaïne door β-blokkers.
- Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

1.8.3. Antiaritmica bij supraventriculaire en ventriculaire aritmieën

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

1.8.3.1. Amiodaron

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Schildklierstoornissen, overgevoeligheid voor jodium.
- Bradycardie, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*)
- **Zwangerschap en borstvoeding**.

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Gastro-intestinale stoornissen (nausea, braken, dysgeusie, obstipatie), vooral in het begin van de behandeling.
- Leverstoornissen: stijging van de transaminasen in het begin van de behandeling, zelden acute leveraantasting.
- Verstoring van de schildkliertesten, hypo- en hyperthyreoïdie (frequent), thyreotoxicose (zelden).
- Fotosensibilisatie, huidpigmentatie, eczeem.
- Corneaneerslag (reversibel en meestal asymptomatisch).
- Centrale effecten (extrapiramidale stoornissen, slaapstoornissen, nachtmerries).
- Longaantasting (o.a. interstitiële pneumonitis, fibrose, allergische pneumonitis, pleuritis).
- Polyneuropathie, spierzwakte.
- Verminderd libido.
- QT-verlenging, maar zelden *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Bradycardie (frequent).
- Intraveneuze toediening: irritatie van de vene.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Amiodaron is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, gezien bij de**

pasgeborene schildklierafwijkingen en ernstige bradycardie zijn vastgesteld. Gezien amiodaron traag wordt uitgescheiden moet de behandeling meerdere maanden vóór de conceptie worden onderbroken.

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- De voorzorgen bij gebruik van amiodaron zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Amiodaron is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Amiodaron is een sterke inhibitor van P-gp; en ook een inhibitor en substraat van verschillende CYP-iso-enzymen: zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Amiodaron is een substraat van CYP3A4, een inhibitor van CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 en een krachtige inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine, en verhoogd effect van de vitamine K-antagonisten en van de DOAC's.

Bijzondere voorzorgen

- Amiodaron heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- Amiodaron mag gebruikt worden bij patiënten met hartfalen.
- Bepaling van de schildklierfunctie (TSH en vrij T_4) en van de levertesten bij het opstarten van de behandeling en verder om de 6 maanden, en regelmatige oftalmologische controle zijn aangewezen.
- Bescherming van de huid tegen UV-stralen.
- Amiodaron wordt na stoppen van de behandeling slechts zeer traag (over maanden) geëlimineerd. Hiermee moet rekening worden gehouden i.v.m. de ongewenste effecten en interacties.

1.8.3.2. Disopyramide

Disopyramide behoort tot de klasse IA volgens Vaughan Williams.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Ernstige of niet gecompenseerde hartinsufficiëntie.
- Ernstige hypotensie.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Volledig bundeltakblok.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Voor de tabletten met verlengde afgifte: nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van disopyramide tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Gebruik van disopyramide is te vermijden tijdens het derde trimester van de zwangerschap wegens mogelijke inductie van weeën.
- Borstvoeding
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van disopyramide tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- Disopyramide is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Disopyramide vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker

het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Disopyramide is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Disopyramide heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.

1.8.3.3. Flecaïnide

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Coronair lijden, acuut of oud myocardinfarct.
- Linkerventrikelhypertrofie, hartinsufficiëntie, significante hartklepaandoening.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, bundeltakblok, Sick Sinus Syndroom tenzij een pacemaker geplaatst is, Brugada-syndroom.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Tremor, excitatie, convulsies.
- Vertigo, visusstoornissen, gevoel van duizeligheid.
- Aritmieën in geval van structurele hartafwijkingen, asthenie, dyspneu, oedeem.
- Koorts.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.

- Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
- De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.

- De voorzorgen bij gebruik van flecaïnide zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Flecaïnide vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Flecaïnide is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).

Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Voorzichtigheid bij patiënten met coronairlijden en bij het associëren met een β-blokker (in richtlijnen slechts aangeraden in zeer specifieke situaties) en, in mindere mate, met amiodaron, digoxine, verapamil en diltiazem (negatief inotroop effect)
- Flecaïnide is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Flecaïnide is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- Niet gebruiken voor asymptomatische of weinig symptomatische ventrikelaritmieën na myocardinfarct of in geval van verminderde hartfunctie.

1.8.3.4. Propafenon

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Ernstig obstructief longlijden.
- Myasthenia gravis.
- Elektrolytstoornissen.

- Myocardinfarct in de afgelopen 3 maanden, ernstige ongecontroleerde hartinsufficiëntie.
- Bradycardie.
- Ernstige hypotensie.
- Atriale geleidingsstoornissen, bundeltakblok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, tenzij een pacemaker geplaatst is, Brugada-syndroom.

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Moeheid, koorts, vertigo, hoofdpijn, wazig zicht, tremor, excitatie, angst, slaapstoornissen, convulsies.
- Geleidingsstoornissen (sino-atriaal blok, atrioventriculair blok, intraventriculaire geleidingsstoornis), aritmieën (bradycardie, tachycardie, flutter), pijn op de borst, dyspneu.
- Gastro-intestinale stoornissen (abdominale pijn, obstipatie, diarree, nausea, braken), dysgeusie, droge mond, gestoorde leverfunctietesten (transaminasen, gamma-GT, alkalische fosfatase).

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- Propafenon is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Propafenon is een substraat en een sterke inhibitor van CYP2D6: zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden. Wees ook extra alert voor andere farmacokinetische interacties (*zie Inl.6.3.*).

Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Propafenon is een substraat en inhibitor van CYP2D6, een inhibitor van CYP1A2 en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine en van de DOAC's.

Bijzondere voorzorgen

- Propafenon is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge.

1.8.3.5. Sotalol

Sotalol heeft, naast zijn β-blokkerende eigenschappen, een aantal andere effecten op de cardiale geleiding,

namelijk een vertraging van de repolarisatie en een verlenging van de effectieve refractaire periode. Het behoort tot de klasse III volgens Vaughan Williams.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*
- **Gezien zijn proaritmische eigenschappen wordt sotalol best niet gebruikt in de klassieke indicaties van de β-blokkers.**[64]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Astma.
- Ernstige linkerventrikelhypertrofie, niet-behandelde hartinsufficiëntie.
- Bradycardie.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Ernstige perifere vaatstoornissen.
- Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*.
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Moeheid, koorts, verminderde inspanningscapaciteit.
- Sinusale bradycardie, ritmestoornissen (bv. ventrikeltachycardie), geleidingsstoornissen (bv. atrioventriculair blok), optreden of verslechteren van hartfalen, dyspneu, palpitaties, pijn op de borst, hypotensie, syncope.
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden.
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme.
- Koude extremiteiten, verergering van perifere arteriële vaatstoornissen (bv. Raynaud), oedeem.
- Erectiestoornissen.
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie, angst, verwardheid), hoofdpijn, vertigo, duizeligheid, paresthesieën, visus-/gehoorstoornissen, dysgeusie.
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan.
- Huiduitslag, exacerbatie van psoriasis.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, flatulentie).
- Spierspasmen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Met sotalol is nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap en het is niet bekend of het een nadelig effect heeft op de foetale groei zoals sommige β-blokkers.
  - In geval van blootstelling kort voor de bevalling, moet de pasgeborene de eerste 24-48u na de bevalling nauwkeurig geobserveerd worden op symptomen van β-blokkade (bradycardie, hypotensie, hypoglykemie).
- Borstvoeding
  - Sotalol bereikt hoge concentraties in de moedermelk. Het gebruik ervan tijdens de

borstvoedingsperiode wordt afgeraden.

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- De voorzorgen bij gebruik van sotalol zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Sotalol vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Sotalol is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).

Interacties

- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil, in mindere mate met diltiazem, en met antiaritmica. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- Verhoogd risico van bradycardie bij associëren met ivabradine of bij gelijktijdig gebruik van oogdruppels op basis van β-blokkers.
- Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten.
- Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve β-blokkers).
- Vermindering van het effect van β2-mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve β-blokkers.
- Verminderd antwoord op adrenaline bij behandeling van een anafylactische reactie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van middelen zoals lidocaïne waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet.
- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.

Bijzondere voorzorgen

- Sotalol is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- Wegens het aritmogeen risico dient starten van de behandeling of wijzigen van de dosering onder strikte ECG-controle te gebeuren.

1.8.4. Atropine en isoprenaline

1.8.4.1. Atropine

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

Plaatsbepaling

- Atropine heeft een plaats in de anesthesie (*zie 18.1.6.*) en bij sommige cardiale urgenties en intoxicaties.[103]
- Atropine wordt ook gebruikt bij doodsreutel (niet als indicatie vermeld in de SKP) [*zie Folia oktober 2001*].[104]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van atropine zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Atropine heeft anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).
  - Atropine vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

1.8.4.2. Isoprenaline

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

Contra-indicaties

- Tachyaritmie, reeds bestaande ventrikelaritmie.

- Angina pectoris, myocardinfarct.
- Digitalisintoxicatie.

1.9. Hypotensie

1.9.1. Middelen bij acute hypotensie

Plaatsbepaling

- De behandeling van een acute hypotensieve toestand zoals shock is vanzelfsprekend in de eerste plaats causaal.[105]
- Adrenaline (epinefrine) is aangewezen in de cardiopulmonaire resuscitatie zoals bij een hartstilstand[106] en voor de spoedbehandeling van anafylactische shock of van andere ernstige allergische reacties (*zie Inl.7.3.*).[107] Een auto-injector voor intramusculaire toediening is beschikbaar.
- Efedrine onderscheidt zich van adrenaline, noradrenaline en fenylefrine door een duidelijk sterker stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Adrenaline: anafylactische shock, cardiopulmonaire resuscitatie.
- Angiotensine II: aanhoudende hypotensie tijdens septische shock of andere distributieve shock ondanks adequate vasculaire vulling en toediening van catecholaminen en andere vasopressoren.
- Argipressine: catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock.
- Dobutamine: inotrope ondersteuning, onder andere bij acuut hartfalen, acute hypoperfusie (trauma, heelkunde, septische shock, hypovolemie), laag hartdebiet.
- Efedrine en fenylefrine: hypotensie tijdens anesthesie.
- Noradrenaline:
  - 1 mg/mL: acute hypotensie bij acuut myocardinfarct, anafylactische shock, andere shocktoestanden, coma of tijdens heelkunde.
  - 5 µg/mL: herstel en behoud van de peri-operatieve bloeddruk na hypotensie veroorzaakt door spinale of algehele anesthesie.

Ongewenste effecten

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

Interacties

- Adrenaline: verminderd antwoord bij associëren met β-blokkers.
- Angiotensine II: verhoogd antwoord bij gebruik van ACE-inhibitoren en verlaagd antwoord bij gebruik van sartanen (antagonisten van angiotensine II ter hoogte van de AT_1-receptoren); additief effect bij gelijktijdig gebruik met andere vasopressoren.
- Argipressine: gelijktijdig gebruik van carbamazepine, chloorpropamide, clofibraat, carbamide, fludrocortison of tricyclische antidepressiva verhoogt het risico van waterintoxicatie.
- Efedrine, fenylefrine: gevaar voor ernstige hypertensie-aanval bij gebruik samen met een selectieve MAO-A inhibitor (*zie 10.3.3.*) of met een selectieve MAO-B inhibitor (*zie 10.6.5.*), maar in minder mate dan met de vroeger beschikbare irreversibele, niet-selectieve MAO-inhibitoren.
- Noradrenaline: bloeddrukverhogend effect versterkt door tricyclische antidepressiva en MAO-inhibitoren;

bij associëren met niet-selectieve β-blokkers, risico van hypertensie en reflectoire bradycardie ten gevolge van het α-mimetisch effect.

Bijzondere voorzorgen

- De auto-injectoren met adrenaline worden bewaard bij kamertemperatuur, met een houdbaarheid van 19 maanden (Epipen® 150 µg) of 2 jaar (Epipen® 300 µg, Jext® 150 en 300 µg), afhankelijk van de specialiteit. De adrenaline-ampullen kunnen eveneens bewaard worden bij kamertemperatuur maar slechts gedurende 6 maanden (tegenover gedurende 3 jaar bij bewaring in de koelkast).
- Vanwege het risico op trombo-embolische voorvallen bij gebruik van angiotensine II wordt aanbevolen om medicamenteuze tromboprofylaxe toe te dienen. Als medicamenteuze profylaxe gecontra-indiceerd is, kan niet-medicamenteuze profylaxe worden overwogen.
- Noradrenaline: verschillende sterktes zijn beschikbaar. Het is belangrijk om aandacht te hebben voor de gebruikte sterkte om verwarring of fouten bij het gebruik van noradrenaline te vermijden. De sterkte van 5 µg/ml is klaar voor gebruik en mag niet worden verdund.

1.9.2. Middelen bij chronische hypotensie

Plaatsbepaling

- Chronische essentiële hypotensie als ziekte-entiteit is controversieel.
- Chronische lage bloeddrukken worden enkel behandeld wanneer er storende symptomen aanwezig zijn.[108]
- Op basis van fysiopathologische argumenten kunnen verschillende maatregelen worden aanbevolen, zoals extra zoutinname via de voeding, het dragen van steunkousen en slapen met verhoogd hoofdeinde van het bed.[108]
- Recidiverende episodes van hypotensie zijn vaak te wijten aan de inname van geneesmiddelen met bloeddrukverlaging als (ongewenst) effect.[108] Verschillende soorten geneesmiddelen kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken: antihypertensiva (vooral die met een vasodilaterend effect), diuretica, antipsychotica, antidepressiva, alfablokkers, nitraten,…).
- Bij de ernstige orthostatische hypotensie die kan gezien worden bij ouderen, bij diabetici en bij sommige neurologische aandoeningen, is er weinig evidentie dat de β1- en α-adrenerge agonist etilefrine doeltreffend is.[109] Bij deze patiënten wordt soms beroep gedaan op mineralocorticoïden[108] (magistrale bereiding, bv. "Gelules met 0,05 mg fludrocortisonacetaat TMF" tot maximaal 0,3 mg per dag).
- Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd naar de medicamenteuze behandeling van chronische lage bloeddruk bij jongeren. Etilefrine heeft in de SKP de symptomatische behandeling van essentiële hypotensie bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar als indicatie, maar er bestaat geen evidentie dat het enige blijvende verandering brengt in de bloeddrukcijfers of de eventuele symptomatologie.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Tachycardie, hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vermindering van de uteroplacentaire bloedvoorziening; prikkelbaarheid en tachycardie bij de foetus.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van etilefrine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Hypotensie is een belangrijke oorzaak van valincidenten bij ouderen.
- Bij ouderen is de aanpak van chronische (orthostatische) hypotensie dezelfde als bij jongere patiënten en is die voornamelijk gebaseerd op niet-medicamenteuze maatregelen (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geneesmiddelen-geïnduceerde hypotensie: chronische behandeling wordt steeds complexer met de leeftijd. Daarom is het belangrijk om voor elk geneesmiddel de risico-batenverhouding te beoordelen en aan te passen/te wijzigen indien nodig.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

1.10. Arteriële vaatstoornissen

Plaatsbepaling

- Perifere arteriële vaatstoornissen (claudicatio, trofische letsels) maken een welbepaalde klinische entiteit uit. Dit staat in tegenstelling tot zogenaamde "cerebrovasculaire insufficiëntie", wat een slecht omschreven entiteit is.
- Perifeer arterieel vaatlijden
  - Er is ruime onderbouwing voor het voordeel van oefentherapie bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.[110 111]
  - Invasieve benaderingen (stenting, chirurgie) hebben een belangrijke plaats bij ernstig perifeer arterieel vaatlijden.[110]
  - Er is geen bewijs van goede kwaliteit dat de in België beschikbare middelen bij perifeer arterieel vaatlijden een klinisch relevant effect hebben.[112] Het aantonen van een farmacologisch effect (bijvoorbeeld een toename van het bloeddebiet of een verhoging van de huidtemperatuur) is geen bewijs van klinische doeltreffendheid. De doeltreffendheid kan slechts worden ingeschat door gecontroleerde studies die tonen dat de evolutie van objectiveerbare klinisch relevante parameters gunstig wordt beïnvloed, bv. verbetering van de trofische letsels of klinisch relevante verlenging van de loopafstand.
  - Men moet rekening houden met de ongewenste effecten en de kostprijs van deze geneesmiddelen.
  - Perifeer arterieel vaatlijden is een belangrijke indicator voor hoog cardiovasculair risico. Deze patiënten hebben een intensieve aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren nodig: rookstop, fysieke oefenprogramma's, bloeddrukcontrole, behandeling met acetylsalicylzuur (*zie 2.1.1.1.*) en statines (*zie 1.12.1.*).[110]
- Cerebrovasculaire insufficiëntie
  - Cinnarizine en piracetam hebben symptomen van cerebrovasculaire oorsprong als indicatie in de SKP zonder onderliggende evidentie uit klinische studies.
  - Cinnarizine heeft eigenschappen van calciumantagonisten en van sederende H1-antihistaminica. Het heeft, op basis van beperkte evidentie, ook de behandeling van vertigo (*zie 17.2.2.*) en de profylaxe van reisziekte en migraine als indicatie in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

rubriek "Plaatsbepaling").

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van perifeer vaatlijden dezelfde als bij jongere personen (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- De voorzorgen bij gebruik van geneesmiddelen voor vaatstoornissen zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Cinnarizine heeft anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).
  - Piracetam vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Pentoxifylline vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is *zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*omdat de risico-batenverhouding bij ouderen ongunstig of onvoldoende onderbouwd is.
- Voor de behandeling van perifeer arterieel vaatlijden (secundaire cardiovasculaire preventie) bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.12.1.* en *2.1.1.*.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

Posologie

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

1.11. Veno- en capillarotropica

Plaatsbepaling

- Voor sommige venotrope middelen zijn er gecontroleerde studies die een tijdelijke vermindering van de subjectieve last en van het oedeem suggereren.[113] [114] Bij ernstige last kan een kortdurende behandeling

uitgetest worden. Er is geen bewijs van effect op de evolutie van het veneus lijden, noch op het ontstaan van langetermijncomplicaties zoals veneus ulcus. Voor een gunstig effect op de heling van veneuze ulcera of op het voorkómen van recidieven van veneus ulcus is er onvoldoende evidentie uit kwaliteitsvolle studies.[115 116]

- Maatregelen zoals het dragen van aangepaste steunkousen, het regelmatig bewegen en het vermijden van langdurig rechtstaan, vormen bij veneuze problemen van de onderste ledematen nog steeds de hoeksteen van de behandeling.[115 117]
- In geval van significante afwijkingen op duplex echografie geven sommige interventionele of heelkundige ingrepen gunstige resultaten.[115 117]
- Het gebruik van venotrope producten bij hemorroïden is weinig onderbouwd.[118 119]
- Polidocanol wordt gebruikt bij het scleroseren van varices en hemorroïden.[120]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Polidocanol: zelden veneuze trombo-embolie (op afstand); zeer zelden hartritmestoornissen en hartstilstand.[121]

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 periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van SKP).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van veneuze pathologieën van de onderste ledematen dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Posologie

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

1.12. Hypolipemiërende middelen

Plaatsbepaling

- Het doel van een medicamenteuze aanpak van dyslipidemieën is de preventie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die gepaard gaat met dyslipidemie en niet louter het verlagen van de lipidenwaarden. De behandeling van een dyslipidemie kadert binnen de aanpak van het totale cardiovasculaire risico. Veranderingen in levensstijl zoals stoppen met roken, voldoende lichaamsbeweging, een evenwichtige voeding en slechts matig gebruik van alcohol zijn essentieel als eerste stap en blijven vanzelfsprekend ook belangrijk als hypolipemiërende middelen worden gebruikt.[122]
- Familiale dyslipidemieën gaan gepaard met een hoog cardiovasculair risico en vergen vrijwel altijd een

medicamenteuze therapie.[122]

- In de recentste Europese richtlijnen worden streefwaarden voor LDL-C voorgesteld. Deze zijn gebaseerd op een consensus uitgaande van een synthese van verschillende types studies, niet enkel op basis van gerandomiseerde studies. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de titratie-strategie en de hoogte van eventuele LDL-streefwaarden onderzochten in primaire preventie, en slechts enkele studies in secundaire preventie. In de Europese richtlijnen worden volgende streefwaarden vooropgesteld[122] :
  - bij een laag tot matig globaal risico op hart- en bloedvaatziekten: < 100 mg/dL.[5]
  - bij personen met hoog risico: een LDL-C reductie van minstens 50% en een streefwaarde van < 70 mg/dL.
  - bij patiënten met een sterk verhoogd risico, zowel in primaire als in secundaire preventie: een LDL-C reductie van minstens 50% en een streefwaarde van < 55 mg/dL.
  - bij patiënten met gekende hart- en vaatziekten en met een tweede event binnen de 2 jaar na een eerste event, zou zelfs naar een LDL-C < 40 mg/dL kunnen worden gestreefd.
  - patiënten met diabetes en patiënten met chronische nierinsufficiëntie worden sowieso beschouwd als patiënten met verhoogd of sterk verhoogd cardiovasculair risico.
- Statines: met statines werd in klinische studies een gunstig effect gezien op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en op de totale mortaliteit, met weinig ernstige ongewenste effecten. Statines spelen een belangrijke rol in de cardiovasculaire preventie bij personen met een duidelijk verhoogd totaal cardiovasculair risico, en zeker bij patiënten met gekende cardiovasculaire ziekten (secundaire preventie).[122] Bij personen met een laag totaal cardiovasculair risico is de winst die wordt bekomen in absolute termen gering en de *Number Needed to Treat* (NNT) dus hoog [*zie Folia juni 2019*].[123]
- Ezetimibe in monotherapie: er zijn geen studies uitgevoerd met morbiditeit of mortaliteit als eindpunt, ook niet bij patiënten met een intolerantie of een contra-indicatie voor statines.
- Statine + ezetimibe: een beperkt gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit werd vastgesteld voor simvastatine + ezetimibe bij patiënten met nierinsufficiëntie (t.o.v. placebo) en bij patiënten met een recent coronair syndroom t.o.v. simvastatine monotherapie, maar er was geen verschil in cardiovasculaire of totale mortaliteit [*zie Folia april 2015*, *Folia november 2015 en Folia mei 2016*].[122] [124] Er zijn geen klinische studies die de werkzaamheid en veiligheid van ezetimibe, toegevoegd aan andere statines, onderzochten.
- Fibraten: er werd geen overtuigend effect op de mortaliteit aangetoond met fibraten. Studies met gemfibrozil (niet beschikbaar in België), bezafibraat en fenofibraat hebben in bepaalde risicogroepen een beperkt effect op sommige cardiovasculaire eindpunten aangetoond.[125] [126]
- Anionenuitwisselaars in monotherapie: er bestaan beperkte gegevens uit oudere studies over een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar deze middelen hebben talrijke ongewenste effecten.[127]
- Omega 3-vetzuren: op basis van de huidige beschikbare evidentie is er geen plaats voor de actueel in België beschikbare omega 3-vetzuursupplementen in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen [*zie Folia maart 2024*].
- Nicotinezuur en het verwante acipimox (niet meer beschikbaar in België): er werd geen voordeel gezien wanneer nicotinezuur werd geassocieerd aan een statine of aan een statine + ezetimibe.[128]
- PCSK9-inhibitoren: alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen die binden aan een eiwit dat de afbraak van LDL-receptoren regelt waardoor meer LDL-receptoren beschikbaar komen. In combinatie met statines leiden ze tot een uitgesproken vermindering van de LDL-cholesterolwaarden. Enkel bij patiënten met bewezen atherosclerotische aandoeningen (de overgrote meerderheid na doorgemaakt acuut coronair syndroom), is een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld ten opzichte van monotherapie met een statine.[122] De winst in absolute cijfers was gering, er was geen voordeel op de cardiovasculaire mortaliteit en de studies waren kort. Bij gebrek aan meer langetermijngegevens over hun klinische doeltreffendheid op harde eindpunten en hun ongewenste effecten, lijkt de plaats van de PCSK9-inhibitoren voorlopig zeer beperkt. Een ander probleem is hun zeer hoge prijs. Ze worden voornamelijk overwogen bij bepaalde patiënten met zeer sterk verhoogd

cardiovasculair risico, bv. met familiale hypercholesterolemie [*zie Folia oktober 2016*, *Folia juli 2017 en Folia februari 2019*]. In monotherapie zijn er geen studies met harde eindpunten, ook niet bij patiënten die intolerant zijn tegenover statines, al wordt dit als indicatie in de SKP vermeld.

- Inclisiran is een *small interfering RNA* dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt. Hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot een uitgesproken daling van de LDL-cholesterolwaarden. Studies met cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) en van lange duur ontbreken. De plaats van inclisiran ten opzichte van de andere hypolipemiërende middelen is dus nog onduidelijk [*zie Folia oktober 2021*].[129]
- Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterolsynthese. Het vermindert de hepatische LDL-cholesterolproductie. Het is beschikbaar als monopreparaat of in associatie met ezetimibe. De plaats ervan is nog onduidelijk aangezien er enkel bij statine-intolerante patiënten een studie met cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) werd uitgevoerd, waarin een voordeel ten opzichte van placebo kon worden aangetoond [*zie Folia januari 2022* en *Folia september 2024*].[130] [131] [129] . Gegevens op cardiovasculaire eindpunten in andere populaties, rechtstreeks vergelijkende gegevens met andere hypolipemiërende middelen en gegevens op lange termijn ontbreken.
- Preparaten op basis van rodegist-rijst of op basis van oesterzwam worden soms voorgesteld als alternatieve behandeling van hypercholesterolemie. Ze zijn in België vrij te verkrijgen als voedingssupplement. Hun effect op de cholesterolspiegel is te wijten aan de aanwezigheid van monacoline K, een natuurlijk statine (lovastatine). Het is moeilijk te achterhalen hoeveel actief product in deze preparaten aanwezig is en de zuiverheid en veiligheid kunnen betwijfeld worden. Sinds juni 2022 zijn preparaten op basis van rodegist-rijst die 3 mg monacolines of meer per dagdosering bevatten niet meer toegelaten in Europa. Deze middelen zijn geen alternatief voor de medicamenteuze aanpak van hypercholesterolemie en gelijktijdig gebruik met statines houdt een risico in van overdosering en spiertoxiciteit [*zie Folia juni 2014 en Folia juni 2019*].

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de niet-medicamenteuze aanpak van dyslipidemie dezelfde als bij jongere patiënten, namelijk aanpassingen van de levensstijl (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*). Bij oudere patiënten dient echter geval per geval te worden beoordeeld of dergelijke aanpassingen haalbaar en nuttig zijn. Die maatregelen moeten dus worden overwogen op basis van een individuele beslissing, rekening houdend met het welzijn van de patiënt.
- Wat primaire preventie van cardiovasculaire events betreft, werd geen enkel geneesmiddel van deze groep opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.
- Voor de geneesmiddelen die werden opgenomen het *Formularium Ouderenzorg* in het kader van secundaire cardiovasculaire preventie (ischemische cardiopathie, na een CVA, symptomatisch perifeer vaatlijden), *zie 1.12.1.* en *2.1.1.*.

1.12.1. Statines

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- Secundaire preventie: studies tonen cardiovasculaire winst met statinetherapie bij alle patiënten met

gedocumenteerde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, wat ook hun LDL-C gehalte is.[122 132]

- Primaire preventie: de plaats van statines in de primaire preventie staat ter discussie. Bij patiënten met een laag cardiovasculair risico is het onzeker of de voordelen opwegen tegen de nadelen. De kosten-effectiviteit is het meest gunstig bij personen met het hoogste cardiovasculaire risico zoals patiënten met familiale hypercholesterolemie, met diabetes, met chronische nierinsufficiëntie, of met een verhoogd totaal cardiovasculair risico, ingeschat met bijvoorbeeld de SCORE2-modellen [*zie Folia juni 2019*]. Het KCE ontwikkelde hiervoor een decision support tool (*www.statines.kce.be*) [*zie Folia maart 2020*].
- Een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit is bewezen voor alle in België beschikbare statines[122] ; een klasse-effect wordt verondersteld. Patiënten kunnen erg verschillend reageren op eenzelfde dosis statine. De diverse statines hebben een verschil in potentie (effect per mg). Met meer potente molecules (atorvastatine, rosuvastatine) kan men een sterker cholesterolverlagend effect bereiken. Deze potentere molecules geven meer ongewenste effecten.
- Er is veel discussie of men statines moet titreren in functie van de LDL-C streefwaarden ('treat to target' met intensieve statinebehandeling) of men, zoals in bijna alle gerandomiseerde studies gebeurt, een vaste dosis moet geven. Dit is nauwelijks onderzocht in gerandomiseerde studies. In secundaire preventie werd in gerandomiseerde studies die standaarddoses van statines vergeleken met intensieve behandeling (potentere statines en/of hogere doses) een beperkte extra winst in morbiditeit vastgesteld in het voordeel van intensieve behandeling.[123] Deze studies waren te klein en hadden onvoldoende power om zich uit te spreken over een effect op de mortaliteit. Er zijn geen gerandomiseerde studies in primaire preventie.
- Indien de cholesteroldaling onvoldoende wordt geacht ondanks de maximaal getolereerde dosis, kunnen aan de statines anionenuitwisselaars, fibraten, ezetimibe, PCSK9-inhibitoren, bempedoïnezuur of inclisiran worden geassocieerd. Een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit is vastgesteld voor de combinatie ezetimibe + simvastatine bij patiënten met nierinsufficiëntie of een recent coronair syndroom; er was echter geen verschil in totale en cardiovasculaire mortaliteit, en men moet rekening houden met een toename van de ongewenste effecten [*zie Folia november 2015*].[122 124] Ook met de combinatie statine + PCSK9-inhibitor is er na een behandelingsduur van 2-3 jaar een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld bij zeer hoogrisicopatiënten (vooral post-infarct patiënten), zonder effect op de cardiovasculaire mortaliteit; gegevens op langere termijn ontbreken [*zie Folia juli 2017 en Folia februari 2019*].[122]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypercholesterolemie.
- Preventie van cardiovasculaire ziekten.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Met intensieve lipidenverlagende therapie is een hoger risico van ongewenste effecten aangetoond.
- Spierklachten: myalgieën, myopathie, zelden leidend tot rhabdomyolyse en nierfalen; dit risico verhoogt bij ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie, en bij associatie met bepaalde andere geneesmiddelen (*zie rubriek "Interacties"*).
- Gastro-intestinale stoornissen, matige en vaak voorbijgaande stijging van de transaminasen, zelden hepatitis.
- Beperkte stijging van de incidentie van type 2-diabetes.[133]
- Zelden: polyneuropathie, myasthenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Zwangerschap: atorvastatine en simvastatine zijn het best bestudeerd tijdens de zwangerschap. Er werden geen ongewenste effecten vastgesteld bij de zuigeling. Wat de andere statines betreft, is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van statines tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Na de leeftijd van 80 jaar is er geen bewijs voor het nut van het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed of voor het nut van een statine als primaire preventie. Bij oudere patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire pathologie of CVA (secundaire preventie) zijn er gegevens die een voordeel aantonen van het voortzetten van een reeds gestarte behandeling met statines.
- Het opstarten van een langdurige behandeling met statines is een gezamenlijke beslissing waarbij rekening wordt gehouden met de levensverwachting en levenskwaliteit van de oudere patiënten, maar ook met de mogelijkheid van ongewenste effecten (bv. musculoskeletale aandoeningen die vaker voorkomen bij personen ouder dan 65 jaar, leveraandoeningen, diabetes, slapeloosheid, concentratiestoornissen).
- Bij oudere patiënten met een goede levensverwachting is er geen reden om een behandeling met een statine te stoppen als het statine goed wordt verdragen. Bij een beperkte levensverwachting (< 1 jaar) moet echter rekening worden gehouden met het afbouwen van de statines (*deprescribing*).
- De voorzorgen bij gebruik van statines zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Pravastatine en rosuvastatine vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Simvastatine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van valsartan betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Voordat de behandeling wordt gestart, kan het interessant zijn om de creatinekinase- (CK) en leverenzymconcentraties te bepalen, zeker bij oudere patiënten of in geval van een grote alcoholinname en/of antecedenten van een leveraandoening.
- Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, beveelt de ESC aan om de behandeling tijdelijk te stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties te bepalen.[134]
    - Indien de CK-concentraties minder dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarden bedragen, wordt een onderbreking van 2-4 weken aanbevolen. Bij ongewijzigde klachten mag het oorspronkelijke statine herstart worden en moeten andere oorzaken van de spierklachten overwogen worden; bij verbetering van de klachten wordt aanbevolen om een ander statine op te starten. Indien hierna de klachten terugkeren, raadt men aan om een derde statine te proberen in lage dosis of om opnieuw één van de reeds geprobeerde statines te introduceren in een alternatief doseringsschema (om de andere dag of tweemaal per week).
    - Als de CK-concentraties hoger zijn dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarde, wordt na een onderbreking van 6 weken of na normalisatie van de CK-waarden een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis of alternatief doseringsschema aanbevolen.
- Bij klachten die kunnen wijzen op leverlijden, de transaminasen bepalen en de behandeling stoppen indien de transaminasen blijvend meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen. Na normalisatie is een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis te overwegen.
- Hoge doses statines vermijden bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie.
- Aangeraden wordt om de behandeling met statines tijdelijk te staken enkele dagen vóór een chirurgische ingreep, wegens een verhoogd risico op rhabdomyolyse.

Posologie

- De statines worden bij voorkeur 's avonds gegeven, gezien de cholesterolsynthese vooral 's nachts gebeurt; voor atorvastatine en rosuvastatine is dit wegens de lange werkingsduur waarschijnlijk minder belangrijk.
- De meeste richtlijnen stellen voor om te starten met een matige tot hoge dosis, afhankelijk van de situatie (primaire of secundaire preventie) of de gewenste LDL-daling.[122] Bij patiënten die een acuut coronair syndroom doormaken, wordt zo snel mogelijk gestart met een hoge dosis. Voor de discussie omtrent streefcijfers voor LDL-C *zie rubriek "Plaatsbepaling"*.
- Hoge doses simvastatine (80 mg per dag) moeten vermeden worden wegens verhoogd risico van rhabdomyolyse [*zie Folia september 2011*].

1.12.2. Fibraten

Fibraten zijn agonisten van nucleaire PPAR-α receptoren en moduleren de genexpressie van verschillende enzymen betrokken bij het lipidenmetabolisme. Fibraten doen de triglyceriden sterker dalen dan de statines; in mindere mate dalen ook totaal cholesterol en LDL-cholesterol, terwijl HDL-cholesterol stijgt.
Ciprofibraat is niet meer gecommercialiseerd sinds december 2025.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- De in België beschikbare fibraten hebben geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit. Studies met gemfibrozil (niet beschikbaar in België), bezafibraat en fenofibraat hebben in bepaalde risicogroepen een beperkt effect op sommige cardiovasculaire eindpunten aangetoond.[125 126]
- Meerdere observationele studies suggereren dat een nuchter triglyceridengehalte > 150 mg/dl het cardiovasculaire risico verhoogt[135] , maar geen enkele studie kon bewijzen dat een vermindering van de hypertriglyceridemie door geneesmiddelen een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten.
- Fibraten worden soms offlabel gebruikt in de preventie van pancreatitis bij personen met een sterk

verhoogd triglyceridengehalte (> 500-1000 mg/dl nuchter). Er is geen bewijs uit klinische studies dat ze een effect hebben op de incidentie van pancreatitis, hoewel ze de triglyceriden doen dalen.[135]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).
- Galblaasaandoeningen, galstenen inbegrepen.
- Ciprofibraat, fenofibraat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, leverafwijkingen, galsteenvorming, pancreatitis.
- Spierklachten (bv.myalgieën, spierzwakte, myositis), vooral bij associatie met een statine of in geval van nierinsufficiëntie.
- Verhoging van creatinine en van homocysteïne.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten hebben fibraten een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.
- Bezafibraat, ciprofibraat en fenofibraat vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

Interacties

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

1.12.3. Anionenuitwisselaars

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- Er bestaan beperkte gegevens uit oudere klinische studies waarbij met anionenuitwisselaars een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werd aangetoond[127] , maar deze middelen zijn in onbruik wegens de talrijke ongewenste effecten en de beschikbaarheid van alternatieven.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemie bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling aangewezen is en statines niet worden

verdragen.
- Jeuk bij obstructie-icterus.
- Diarree door malabsorptie van galzouten.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten hebben anionenuitwisselaars een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

Interacties

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

Toediening en posologie

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

1.12.4. Ezetimibe

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- Er zijn geen studies met ezetimibe in monotherapie met harde klinische eindpunten, ook niet bij patiënten bij wie statines gecontra-indiceeerd zijn of niet verdragen worden.
- Ezetimibe heeft in combinatie met simvastatine een beperkt effect op de cardiovasculaire morbiditeit bij sommige risicopatiënten maar geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit [*zie Folia november 2015*].[122 124] Over het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine of rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit) en veiligheid.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

met ezetimibe monotherapie).

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
- Spieraantasting met zelden (meestal in associatie met een statine) rhabdomyolyse.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten heeft ezetimibe een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

Interacties

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

1.12.5. Omega 3-vetzuren

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- De werkzaamheid van omega 3-vetzuren voor cardiovasculaire preventie is onzeker (offlabel gebruik). Enkele oudere studies toonden een beperkt effect in secundaire preventie, maar recentere publicaties tonen geen winst. Eén studie met een in België niet beschikbaar hooggedoseerd eicosapentaeenzuurderivaat toont mogelijk wel winst, maar vertoont methodologische tekortkomingen. Daartegenover staat een duidelijk aangetoond verhoogd risico van voorkamerfibrillatie, zeker met de hogere doses (≥ 1g/dag). Hierdoor lijkt de risico-baten balans van deze producten momenteel negatief [*zie Folia september 2019 en Folia maart 2024*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Endogene hypertriglyceridemie.

Ongewenste effecten

- Dyspepsie en andere gastro-intestinale stoornissen, matige verhoging van de leverenzymen.
- In sommige studies met hooggedoseerde omega 3-vetzuren werd een toename van de incidentie van voorkamerfibrillatie vastgesteld [*zie Folia maart 2024*].
- Zelden: rash, urticaria, bloedingen.

Interacties

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen ongunstig is. Net als bij jongere patiënten hebben omega 3-vetzuren een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

1.12.6. PCSK9-inhibitoren

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- In combinatie met statines zorgen ze voor een duidelijke daling van LDL-cholesterol.
- Alleen bij patiënten met atherosclerotische aandoeningen (de overgrote meerderheid na doorgemaakt acuut coronair syndroom) is voor de combinatie PCSK9-inhibitor + statine een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld ten opzichte van monotherapie met een statine.[122] De winst in absolute cijfers was gering, er was geen voordeel op de cardiovasculaire mortaliteit en de studies waren van korte duur.
- Bij gebrek aan meer langetermijngegevens over hun klinische doeltreffendheid op harde eindpunten en hun ongewenste effecten, lijkt de plaats van de PCSK9-inhibitoren voorlopig zeer beperkt. Een ander probleem is hun zeer hoge prijs. Ze worden voornamelijk overwogen bij bepaalde patiënten met zeer sterk verhoogd cardiovasculair risico, bv. met familiale hypercholesterolemie [*zie Folia oktober 2016*, *Folia juli 2017* en *Folia februari 2019*].
- Er zijn voor monotherapie geen studies met harde eindpunten bij patiënten die intolerant zijn tegenover statines, ook al is dit als indicatie aanvaard in de SKP.[136]
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten hebben PCSK9-inhibitoren een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

1.12.7. Inclisiran

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

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- Studies met cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) en van lange duur ontbreken. De plaats van inclisiran ten opzichte van de andere hypolipemiërende middelen is dus nog onduidelijk [*zie Folia oktober 2021*].[129]
- Dit geneesmiddel wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten heeft inclisiran een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

1.12.8. Bempedoïnezuur

Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterolsynthese. Het vermindert de productie van LDL-cholesterol door de lever. Bempedoïnezuur is beschikbaar als monopreparaat en als associatie met ezetimibe.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- De plaats van bempedoïnezuur is nog niet duidelijk, want de enige studie waarin dit geneesmiddel werd beoordeeld op cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) omvatte uitsluitend patiënten die statines niet verdroegen. Die studie toonde een voordeel aan ten opzichte van placebo [*zie Folia januari 2022* en *Folia september 2024*].[130] [131] [129] De cardiovasculaire eindpunten werden niet geëvalueerd in andere populaties.
- Er zijn geen direct vergelijkende studies met andere hypolipemiërende middelen beschikbaar en ook geen langetermijngegevens.
- Dit geneesmiddel wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:
  - in associatie met een statine of met een statine en andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen of een hoog risico hierop, om het cardiovasculaire risico te verminderen door het LDL-cholesterol te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:
  - bij patiënten behandeld met een maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder ezetimibe
  - alleen of in combinatie met ezetimibe bij patiënten die statine-intolerant zijn of voor wie een statine gecontra-indiceerd is.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten heeft bempedoïnezuur een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen, moet de behandeling stopgezet worden.
- Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, de behandeling tijdelijk stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen.

1.12.9. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen in monotherapie en voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- Ezetimibe + statine: toevoegen van ezetimibe aan simvastatine verlaagt ten opzichte van simvastatine alleen in lichte mate de cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met recent coronair syndroom. Er is geen bewezen effect op de cardiovasculaire of totale mortaliteit.[122 124] Over het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine of rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit) en veiligheid.
- Fibraat + statine: er is geen bewijs dat deze combinatie de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit meer verlaagt dan het statine alleen.
- Bempedoïnezuur + ezetimibe: deze associatie lijkt werkzamer dan elk van de afzonderlijke componenten in monotherapie op vlak van reductie van de LDL-cholesterolconcentraties [*zie Folia januari 2022*], maar er zijn geen studies beschikbaar op vlak van preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [*zie Folia september 2024*].
- Sommige van deze associaties worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ezetimibe + statine:
  - hypercholesterolemie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico waarbij een sterkere daling van totaal cholesterol of LDL-cholesterol wordt nagestreefd dan deze bereikt met de maximaal getolereerde dosis van een statine alleen.
  - secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom, al dan niet vooraf behandeld met een statine.
- Fenofibraat + pravastatine: gemengde hyperlipidemie bij patiënten met hoog cardiovasculair ririco en met goede regeling van LDL-cholesterol onder pravastatine 40 mg in monotherapie of onder een matig gedoseerd statine anders dan pravastatine, waarbij een daling van de triglyceriden en een stijging van HDL-cholesterol wordt nagestreefd.
- Bempedoïnezuur + ezetimibe:
  - primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie: in associatie met een statine bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd of in monotherapie in geval van intolerantie of contra-indicatie voor statines.
  - vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen of een hoog risico hierop, om het cardiovasculaire risico te verminderen door het LDL-cholesterol te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:
    - bij patiënten bij wie geen adequate controle van de hypercholesterolemie wordt verkregen met een maximaal getolereerde dosis van een statine en ezetimibe,
    - bij patiënten die statine-intolerant zijn of voor wie een statine gecontra-indiceerd is en bij wie geen adequate controle van de hypercholesterolemie wordt verkregen met ezetimibe.

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).
- Pravastatine + fenofibraat: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Bempedoïnezuur + ezetimibe: gelijktijdige toediening met een statine bij patiënten met een actieve leveraandoening of aanhoudende verhoging van de leverenzymen.

- Statines
  - Leverinsufficiëntie en verhoogde transaminasen (> 3 keer de bovengrens van de normaalwaarden) (SKP).
  - Atorvastatine: op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt atorvastatine als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
  - Rosuvastatine: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Fibraten
  - Leverinsufficiëntie (SKP).
  - Galblaasaandoeningen, galstenen inbegrepen.
  - Ciprofibraat, fenofibraat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Ezetimibe
  - Leverinsufficiëntie (SKP).
- Bempedoïnezuur
  - Gelijktijdige toediening van simvastatine in een dosis hoger dan 40 mg.

Ongewenste effecten

- Statines
  - Met intensieve lipidenverlagende therapie is een hoger risico van ongewenste effecten aangetoond.
  - Spierklachten: myalgieën, myopathie, zelden leidend tot rhabdomyolyse en nierfalen; dit risico verhoogt bij ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie, en bij associatie met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek *"Interacties"*).
  - Gastro-intestinale stoornissen, matige en vaak voorbijgaande stijging van de transaminasen, zelden hepatitis.
  - Beperkte stijging van de incidentie van type 2-diabetes.[133]
  - Zelden: polyneuropathie, myasthenie.
- Fibraten
  - Gastro-intestinale stoornissen, leverafwijkingen, galsteenvorming, pancreatitis.
  - Myalgieën, vooral bij associatie met een statine of in geval van nierinsufficiëntie.
  - Verhoging van creatinine en van homocysteïne.
- Ezetimibe
  - Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
  - Spieraantasting met zelden (meestal in associatie met een statine) rhabdomyolyse.
- Bempedoïnezuur
  - Hyperuricemie met risico van jichtaanvallen, vooral bij voorbeschikte patiënten.
  - Pijn ter hoogte van de ledematen, mogelijk verhoogd risico van peesruptuur.
  - Anemie.
  - Stijging van de leverenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- De associaties rosuvastatine/ezetimibe, simvastatine/ezetimibe en pravastatine/fenofibraat vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Combinatiepreparaten met hoge doses simvastatine (80 mg per dag) moeten vermeden worden wegens verhoogd risico van rhabdomyolyse.
- De associatie bempedoïnezuur + ezetimibe wordt afgeraden in geval van matige leverinsufficiëntie.
- Statines
  - Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting de behandeling tijdelijk stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen.[134]
    - Indien de CK-concentraties minder dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarden bedragen, wordt een onderbreking van 2-4 weken aanbevolen. Bij ongewijzigde klachten mag het oorspronkelijke statine herstart worden en moeten andere oorzaken van de spierklachten overwogen worden; bij verbetering van de klachten wordt aanbevolen om een ander statine op te starten. Indien hierna de klachten terugkeren, raadt men een derde statine aan in lage dosis of één van de reeds geprobeerde statines in een alternatief doseringsschema (om de andere dag of tweemaal per week).
    - Als de CK-concentraties hoger zijn dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarde, wordt na een onderbreking van 6 weken of na normalisatie van de CK-waarden een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis of alternatief doseringsschema aanbevolen.
  - Bij klachten die kunnen wijzen op leverlijden, de transaminasen bepalen en de behandeling stoppen indien de transaminasen blijvend meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen.

Na normalisatie is een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis te overwegen.
    - Hoge doses statines vermijden bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie.
- Bempedoïnezuur
    - De leverfunctie van de patiënt moet gecontroleerd worden bij aanvang van de behandeling, en nadien op geregelde tijdstippen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Wanneer de transaminasen meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen, moet de behandeling stopgezet worden.

1.13. Associaties voor cardiovasculaire preventie

Plaatsbepaling

- Dergelijke vaste associaties laten niet toe de dosis van de verschillende actieve bestanddelen aan te passen, maar ze verbeteren mogelijk de therapietrouw. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.
- In primaire preventie is er geen evidentie dat hiermee in een Westerse populatie betere resultaten bekomen worden dan met een individuele aanpak van de voornaamste risicofactoren [*zie Folia november 2019*].[137] In secundaire preventie zijn er aanwijzingen dat het gebruik van een vaste associatie kan leiden tot gunstigere uitkomsten op vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, mogelijk door de grotere therapietrouw.[138]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Atorvastatine + perindopril + amlodipine: leverinsufficiëntie (SKP).
- Dihydropyridines
    - onbehandeld hartfalen
    - instabiele angor
    - recent myocardinfarct
- ACE-inhibitoren
    - **Zwangerschap.**
    - Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
    - Hyperkaliëmie.
    - Voorgeschiedenis van angio-oedeem op ACE-inhibitoren, hereditair of idiopathisch angio-oedeem.
    - Gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan complex.
    - Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* worden de ACE-inhibitoren beoordeeld als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose.
- Statines
    - Leverinsufficiëntie en verhoogde transaminasen (> 3 keer de bovengrens van de normaalwaarden) (SKP).
    - Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt atorvastatine beoordeeld als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose.

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

Ongewenste effecten

- Dihydropyridines
  - Perifere vasodilatatie met hypotensie, reflectoire tachycardie, palpitaties, malaise, warmte-opwellingen, flushing, hoofdpijn, enkeloedeem.
  - Visusstoornissen, vermoeidheid, vertigo.
  - Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, wijziging van de darmtransit).
  - Dermatitis, rash.[28]
  - Gingivale hyperplasie.
- ACE-inhibitoren
  - Hoest (soms na meerdere jaren behandeling).
  - Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensinesysteem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen.
  - Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie.
  - Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.
  - Rash.
  - Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree), smaakstoornissen.
  - Angio-oedeem, dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem dat niet te wijten was aan ACE-inhibitorgebruik.
- Statines
  - Met intensieve lipidenverlagende therapie is een hoger risico van ongewenste effecten aangetoond.
  - Spierklachten: myalgieën, myopathie, zelden leidend tot rhabdomyolyse en nierfalen; dit risico verhoogt bij ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie, en bij associatie met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek "Interacties").
  - Gastro-intestinale stoornissen, matige en vaak voorbijgaande stijging van de transaminasen, zelden hepatitis.
  - Beperkte stijging van de incidentie van type 2-diabetes.[133]
  - Zelden: polyneuropathie, myasthenie.
- Acetylsalicylzuur
  - Bloeding: ook met laaggedoseerd acetylsalicylzuur kunnen bloedingsproblemen zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of zelden intracraniële bloedingen optreden, soms reeds na een éénmalige dosis.
  - Lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; dit risico is geringer met oplosbare acetylsalicylzuurpreparaten en maagsapresistente vormen. Maagbescherming met een PPI kan worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar en bij risicopatiënten, voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn (*zie 3.1.*).
  - Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij patiënten met astma en nasale poliepen; er is kruisovergevoeligheid met de NSAID's.

Zwangerschap en borstvoeding

- Combinatiepreparaten voor cardiovasculaire preventie zijn gecontra-indiceerd in geval van zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Dihydropyridines
  - De voorzorgen bij gebruik van dihydropyridines zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- ACE-inhibitoren
  - De voorzorgen bij gebruik van ACE-inhibitoren zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
    - Bij ouderen dient de behandeling te worden gestart met zeer lage doses en dient de dosis zeer geleidelijk te worden verhoogd.
    - Bijzondere aandacht moet ook uitgaan naar acute situaties met een risico op uitdroging en acute nierinsufficiëntie, die een tijdelijke dosisverlaging of zelfs een tijdelijke stopzetting van de behandeling rechtvaardigen.
    - Perindopril vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
    - Ramipril vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Statines
  - Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
  - Na de leeftijd van 80 jaar is er geen bewijs voor het nut van het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed of voor het nut van een statine als primaire preventie. Bij oudere patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire pathologie of CVA (secundaire preventie) zijn er gegevens die een voordeel aantonen van het voortzetten van een reeds gestarte behandeling met statines.
  - Het opstarten van een langdurige behandeling met statines is een gezamenlijke beslissing waarbij rekening wordt gehouden met de levensverwachting en levenskwaliteit van de oudere patiënten, maar ook met de mogelijkheid van ongewenste effecten (bv. musculoskeletale aandoeningen die vaker voorkomen bij personen ouder dan 65 jaar, leveraandoeningen, diabetes, insomnia, concentratiestoornissen).
  - Bij oudere patiënten met een goede levensverwachting is er geen reden om een behandeling met een statine te stoppen als het statine goed wordt verdragen. Bij een beperkte levensverwachting (< 1 jaar) moet echter rekening worden gehouden met het afbouwen van de statines (deprescribing).
  - De voorzorgen bij gebruik van statines zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Acetylsalicylzuur
  - Bij ouderen is de plaats van acetylsalicylzuur bij cardiovasculaire preventie dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
  - Ouderen zijn echter kwetsbaarder voor de ongewenste effecten van voorgeschreven geneesmiddelen en het aantal patiënten met comorbiditeiten (die dus meerdere geneesmiddelen gebruiken) is groter. Daarom moet de risico-batenverhouding van de geneesmiddelen zorgvuldig en in overleg met de patiënt worden beoordeeld. Er moet rekening worden gehouden met de gezondheidstoestand, levensverwachting en levenskwaliteit van de patiënt.
  - Wat het gebruik van acetylsalicylzuur betreft, kan maagbescherming worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar of personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn (*zie 3.1.*).

- De associaties atorvastatine/perindopril/amlodipine en acetylsalicylzuur/atorvastatine/ramipril vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- Dihydropyridines
  - Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
  - NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
  - Amlodipine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Na orale toediening vertonen sommige calciumantagonisten (bv. felodipine) een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- ACE-inhibitoren
  - Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
  - NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
  - **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren/sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (***zie Inl.6.2.7.***).**
  - Verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een ACE-inhibitor + een NSAID + een diureticum.
  - Een beperkt verhoogd risico van hypoglykemie bij patiënten op insuline, hypoglykemiërende sulfamiden, gliniden.
  - Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
  - Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken: sacubitril/valsartan complex, racecadotril, everolimus, sirolimus en temsirolimus, estramustine en vildagliptine (en mogelijk ook de andere gliptines).
- Statines
  - Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met:
    - andere hypolipemiërende middelen zoals ezetimibe, fibraten en bempedoïnezuur;
    - colchicine;
    - ciclosporine (door inhibitie van de OAT1B1- en OATP1B3-transporters);
    - (neo)macroliden;
    - CYP3A4-inhibitoren (voor atorvastatine en simvastatine), CYP2C9-inhibitoren (voor rosuvastatine) of P-gp-inhibitoren (voor atorvastatine).
  - Statines kunnen zich binden aan anionenuitwisselaars en moeten daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.
  - Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten door rosuvastatine, en misschien door de andere statines.
  - Verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van bepaalde protease-inhibitoren (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) of van roxadustat door inhibitie van de OATP-transporter.
  - Atorvastatine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Acetylsalicylzuur

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

Bijzondere voorzorgen

- Dergelijke vaste associaties laten geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen toe.
- Dihydropyridines
  - Bij patiënten met hartfalen is voorzichtigheid geboden met dihydropyridines, want ze kunnen het risico op cardiovasculaire events en mortaliteit vergroten (SKP). Is een verhoging van de dosering noodzakelijk, dan dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
  - Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 139]
- ACE-inhibitoren
  - Bij patiënten met hartfalen is voorzichtigheid geboden met dihydropyridines, want ze kunnen het risico op cardiovasculaire events en mortaliteit vergroten (SKP). Is een verhoging van de dosering noodzakelijk, dan dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
  - Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses diuretica (zie rubriek *"Ongewenste effecten"*), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van de ACE-inhibitor en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.
  - Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten ACE-inhibitoren voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.
  - De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien.
  - Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van de ACE-inhibitor te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
  - Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) moet tijdelijke onderbreking van de ACE-inhibitor worden overwogen bij gebruik van beeldvorming met een joodhoudende contraststof.[29]
  - Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 139]
- Statines
  - Voordat de behandeling wordt gestart, kan het interessant zijn om de creatinekinase- (CK) en leverenzymconcentraties te bepalen, zeker bij oudere patiënten of in geval van een grote alcoholinname en/of antecedenten van een leveraandoening.
  - Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, beveelt de ESC aan om de behandeling tijdelijk stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen.[134]
    - Indien de CK-concentraties minder dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarden bedragen,

wordt een onderbreking van 2-4 weken aanbevolen. Bij ongewijzigde klachten mag het oorspronkelijke statine herstart worden en moeten andere oorzaken van de spierklachten overwogen worden; bij verbetering van de klachten wordt aanbevolen om een ander statine op te starten. Indien hierna de klachten terugkeren, raadt men een derde statine aan in lage dosis of één van de reeds geprobeerde statines in een alternatief doseringsschema (om de andere dag of tweemaal per week).
    - Als de CK-concentraties hoger zijn dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarde, wordt na een onderbreking van 6 weken of na normalisatie van de CK-waarden een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis of alternatief doseringsschema aanbevolen.
  - Bij klachten die kunnen wijzen op leverlijden, de transaminasen bepalen en de behandeling stoppen indien de transaminasen blijvend meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen. Na normalisatie is een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis te overwegen.
  - Hoge doses statines vermijden bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie.
  - Aangeraden wordt om de behandeling met statines tijdelijk te staken enkele dagen vóór een chirurgische ingreep, wegens een verhoogd risico op rhabdomyolyse.
- Acetylsalisylzuur
  - Voor preoperatief stoppen, *zie 2.1*.
  - Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
  - Meer kans op bloeding en gastro-intestinale letsels bij gebruik van acetylsalicylzuur in geval van chronisch of overmatig alcoholgebruik.

1.14. Middelen bij pulmonale hypertensie

- Ambrisentan, bosentan en macitentan zijn antagonisten van de endothelinereceptoren.
- Sildenafil en tadalafil zijn fosfodiësterase type 5-inhibitoren. Sildenafil en tadalafil worden ook gebruikt bij erectiestoornissen (*zie 7.3.1.*).
- Epoprostenol (*zie 2.1.1.3.*) is een natuurlijk prostaglandine.
- Riociguat stimuleert het oplosbaar guanylaatcyclase, net zoals vericiguat, dat gebruikt wordt bij de behandeling van chronisch hartfalen (*zie 1.3.3.*).
- Selexipag is een selectieve prostacycline(IP)-receptoragonist.
- Treprostinil is een prostacycline-analoog.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Ambrisentan: idiopathische longfibrose, **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Bosentan: **zwangerschap**, leverinsufficiëntie (SKP).
- Macitentan: **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Riociguat: gebruik samen met fosfodiësterase type 5-inhibitoren of nitraten, idiopathische interstitiële pneumonie, **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Selexipag: ernstig coronairlijden, recent myocardinfarct of cerebrovasculair accident, hartfalen, ernstige aritmie, valvulopathie.
- Sildenafil en tadalafil: hypotensie (< 90 mmHg systolisch), instabiele angor, recent cerebrovasculair

accident of myocardinfarct, ischemische optische neuropathie, sikkelcelanemie, gelijktijdig gebruik van nitraten, molsidomine, α1-blokkers of riociguat (risico op ernstige hypotensie).
- Treprostinil: pulmonale hypertensie gerelateerd aan een veno-occlusieve ziekte, ernstige linkerventrikeldisfunctie of gedecompenseerd hartfalen, hartklepdefecten met myocarddisfunctie, coronaire hartziekte, ernstige aritmie, actieve bloeding, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Ambrisentan, bosentan en macitentan: verhoging van de leverenzymen en levertoxiciteit, anemie, oedeem, warmte-opwellingen, nasale congestie.
- Epoprostenol: bloeding, trombocytopenie, warmte-opwellingen, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, pijn ter hoogte van de kaak, hypotensie, bradycardie, tachycardie.
- Iloprost: bloeding, hypotensie, hoest, hoofdpijn.
- Riociguat: hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, oedeem.
- Selexipag: hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen, angioedeem.
- Sildenafil en tadalafil: hoofdpijn, warmte-opwellingen, dyspepsie, nausea, hypotensie, duizeligheid, zelden cerebrovasculair accident, TIA en myocardinfarct, tijdelijke visusstoornissen (gevallen van ischemische optische neuropathie zijn gerapporteerd), priapisme (vooral bij anatomische afwijkingen van de penis of bij sikkelcelanemie), verergering van slaapapneu.
- Treprostinil: hoofdpijn, vasodilatatie, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, kaakpijn, reacties op de infusieplek, duizeligheid, hypotensie, bloedingen, jeuk, myalgie, artralgie, pijn in de extremiteiten, oedeem.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Tadalafil vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Riociguat vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Sildenafil en tadalafil: ernstige hypotensie bij associëren met antihypertensiva, nitraten, molsidomine, α1-blokkers of riociguat of bij associëren van alcohol.
- Bosentan: verhoogd risico van levertoxiciteit bij associëren met glibenclamide.
- Ambrisentan is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Bosentan is een substraat en inductor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Een andere belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie (CYP3A4) is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Ambrisentan en bosentan: verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine, een inhibitor van de OATP1B1- en OATP1B3-transporters.
- Macitentan is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

- Riociguat: gebruik samen met nitraten of fosfodiësterase type 5-inhibitoren is gecontra-indiceerd omwille van verhoogd risico van hypotensie.
- Riociguat is een substraat van CYP2C8, CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Selexipag is een substraat van CYP2C8 en van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Sildenafil en tadalafil zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Treprostinil is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Verhoogd risico van bloeding bij associëren van treprostinil met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

1.15. Diverse geneesmiddelen bij cardiovasculaire aandoeningen

1.15.1. Alprostadil

Alprostadil is een prostaglandine E_1.
De specialiteit op basis van alprostadil, bestemd voor intracaverneuze toediening bij erectiestoornissen, wordt vermeld in *7.3.3.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

1.15.2. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

1.15.3. Middelen bij hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

Mavacamten is een reversibele cardiale myosineremmer.

Plaatsbepaling

- De werkzaamheid en veiligheid van mavacamten op lange termijn zijn onvoldoende onderzocht (*zie Folia de septembre 2024*). De frequente ongewenste effecten en mogelijke interacties maken de risico-baten balans onduidelijk.[140 141]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-inhibitoren bij patiënten met een fenotype trage CYP2C19-metaboliseerder of een onbepaald CYP2C19-fenotype.
- Gelijktijdige behandeling met een sterke CYP2C19-inhibitor in combinatie met een sterke CYP3A4-inhibitor.

Ongewenste effecten

- Systolische disfunctie (gedaalde ejectiefractie (< 50%), met of zonder symptomen).
- Duizeligheid, dyspneu, syncope.

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 periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Mavacamten is een substraat van CYP2C19 en van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). De SKP geeft gedetailleerde instructies voor doseringsaanpassingen in functie van toediening van inhibitoren of inductoren van CYP2C19 en/of CYP3A4 en van het CYP2C19-fenotype.
- Mogelijke verergering van systolische disfunctie bij combineren met andere geneesmiddelen die een negatief inotroop effect hebben.

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van hartfalen, moeten patiënten bij aanvang van de behandeling en gedurende de hele behandeling nauw opgevolgd worden.

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Hypertensive emergencies>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/27/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-21)
2. **Miller Joseph B ; Hrabec Daniel ; Krishnamoorthy Vijay ; Kinni Harish ; Brook Robert D**, *Evaluation and management of hypertensive emergency*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/386/bmj-2023-077205.full.pdf
3. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2024-05-21)
4. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-28)
5. **Visseren Frank L J ; Mach François ; Smulders Yvo M ; Carballo David ; Koskinas Konstantinos C ; Bäck Maria ; Benetos Athanase ; Biffi Alessandro ; Boavida José-Manuel ; Capodanno Davide ; Cosyns Bernard ; Crawford Carolyn ; Davos Constantinos H ; Desormais Ileana ; Di Angelantonio Emanuele ; Franco Oscar H ; Halvorsen Sigrun ; Hobbs F D Richard ; Hollander Monika ; Jankowska Ewa A ; Michal Matthias ; Sacco Simona ; Sattar Naveed ; Tokgozoglu Lale ; Tonstad Serena ; Tsioufis Konstantinos P ; van Dis Ineke ; van Gelder Isabelle C ; Wanner Christoph ; Williams Bryan**, *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905
6. **Govaerts F. ; Delvaux N. ; Van Thienen K.**, *Cardiovasculaire risicobepaling in de eerste lijn*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1298 (geraadpleegd op 2024-12-01)
7. **McEvoy John William ; McCarthy Cian P ; Bruno Rosa Maria ; Brouwers Sofie ; Canavan Michelle D ; Ceconi Claudio ; Christodorescu Ruxandra Maria ; Daskalopoulou Stella S ; Ferro Charles J ; Gerdts Eva ; Hanssen Henner ; Harris Julie ; Lauder Lucas ; McManus Richard J ; Molloy Gerard J ; Rahimi Kazem ; Regitz-Zagrosek Vera ; Rossi Gian Paolo ; Sandset Else Charlotte ; Scheenaerts Bart ; Staessen Jan A ; Uchmanowicz Izabella ; Volterrani Maurizio ; Touyz Rhian M**, *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension.*, Eur Heart J, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39210715
8. **Dynamed**, *Hypertension>Management>Medications>Antihypertensive Medication Selection*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypertension#ANTIHYPERTENSIVE_MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-12-14)
9. **Reinhart M. ; Puil L. ; Salzwedel D. M. ; Wright J. M.**, *First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37439548
10. **Dynamed**, *Hypertension in Older Adults>Overview & Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-in-older-adults#TOPIC_XNJ_3JT_KGB (geraadpleegd op

2024-05-27)
11. **Musini V. M. ; Tejani A. M. ; Bassett K. ; Puil L. ; Wright J. M.**, *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000028.pub3
12. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-21)
13. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Special Populations>Race and Ethnicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#RACE (geraadpleegd op 2024-05-21)
14. **Yusuf S. ; Teo K.K. ; Pogue J. ; Dyal L. ; Copland I. ; Schumacher H. ; Dagenais G. ; Sleight P. ; Anderson C.**, *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*, N Engl J Med, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378520|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0801317
15. **Mancia Giuseppe ; Kreutz Reinhold ; Brunström Mattias ; Burnier Michel ; Grassi Guido ; Januszewicz Andrzej ; Muiesan Maria Lorenza ; Tsioufis Konstantinos ; Agabiti-Rosei Enrico ; Algharably Engi Abd Elhady ; Azizi Michel ; Benetos Athanase ; Borghi Claudio ; Hitij Jana Brguljan ; Cifkova Renata ; Coca Antonio ; Cornelissen Veronique ; Cruickshank J Kennedy ; Cunha Pedro G ; Danser A H Jan ; Pinho Rosa Maria de ; Delles Christian ; Dominiczak Anna F ; Dorobantu Maria ; Doumas Michalis ; Fernández-Alfonso María S ; Halimi Jean-Michel ; Járai Zoltán ; Jelaković Bojan ; Jordan Jens ; Kuznetsova Tatiana ; Laurent Stephane ; Lovic Dragan ; Lurbe Empar ; Mahfoud Felix ; Manolis Athanasios ; Miglinas Marius ; Narkiewicz Krzystof ; Niiranen Teemu ; Palatini Paolo ; Parati Gianfranco ; Pathak Atul ; Persu Alexandre ; Polonia Jorge ; Redon Josep ; Sarafidis Pantelis ; Schmieder Roland ; Spronck Bart ; Stabouli Stella ; Stergiou George ; Taddei Stefano ; Thomopoulos Costas ; Tomaszewski Maciej ; Van de Borne Philippe ; Wanner Christoph ; Weber Thomas ; Williams Bryan ; Zhang Zhen-Yu ; Kjeldsen Sverre E**, *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA).*., J Hypertens, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37345492
16. **McEvoy John William ; McCarthy Cian P ; Bruno Rosa Maria ; Brouwers Sofie ; Canavan Michelle D ; Ceconi Claudio ; Christodorescu Ruxandra Maria ; Daskalopoulou Stella S ; Ferro Charles J ; Gerdts Eva ; Hanssen Henner ; Harris Julie ; Lauder Lucas ; McManus Richard J ; Molloy Gerard J ; Rahimi Kazem ; Regitz-Zagrosek Vera ; Rossi Gian Paolo ; Sandset Else Charlotte ; Scheenaerts Bart ; Staessen Jan A ; Uchmanowicz Izabella ; Volterrani Maurizio ; Touyz Rhian M**, *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension*., Eur Heart J, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39210715
17. **Reeve Emily ; Dnijidic Danijela ; Langford Aili V. ; Hilmer Sarah N.**, *Deprescribing antihypertensive drugs in frail older adults*, Australian Prescriber, 2024, https://australianprescriber.tg.org.au/articles/deprescribing-antihypertensive-drugs-in-frail-older-adults.html|https://australianprescriber.tg.org.au/assets/AP/pdf/p85-Reeve-et-al.pdf
18. **BMJ Best Practice**, *Gestational hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/663/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-15)
19. **Tita Alan T. ; Szychowski Jeff M. ; Boggess Kim ; Dugoff Lorraine ; Sibai Baha ; Lawrence Kirsten ; Hughes Brenna L. ; Bell Joseph ; Aagaard Kjersti ; Edwards Rodney K. ; Gibson Kelly ; Haas David M. ; Plante Lauren ; Metz Torri ; Casey Brian ; Esplin Sean ; Longo Sherri ; Hoffman Matthew ; Saade George R. ; Hoppe Kara K. ; Foroutan Janelle ; Tuuli Methodius ; Owens Michelle Y. ; Simhan Hyagriv N. ; Frey Heather ; Rosen Todd ; Palatnik Anna ; Baker Susan ; August Phyllis ; Reddy Uma M. ; Kinzler Wendy ; Su Emily ; Krishna Iris ; Nguyen Nicki ; Norton Mary E. ; Skupski Daniel ; El-Sayed Yasser Y. ; Ogunyemi Dotum ; Galis Zorina S. ; Harper Lorie ; Ambalavanan Namasivayam ; Geller Nancy L. ; Oparil Suzanne ; Cutter Gary R. ; Andrews William W.**, *Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201295|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2201295?articleTools=true

20. **NHG**, *Cardiovasculair risicomanagement (NHG-Standaard M84)*, NHG-Richtlijnen, 2024, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement
21. **NICE**, *Hypertension in adults: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2023
22. **Mackenzie Isla S. ; Rogers Amy ; Poulter Neil R. ; Williams Bryan ; Brown Morris J. ; Webb David J. ; Ford Ian ; Rorie David A. ; Guthrie Greg ; Grieve J. W. Kerr ; Pigazzani Filippo ; Rothwell Peter M. ; Young Robin ; McConnachie Alex ; Struthers Allan D. ; Lang Chim C. ; MacDonald Thomas M.**, *Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X|https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)01786-X.pdf
23. **De Cort P.**, *Inname van bloeddrukmedicatie 's morgens of 's avonds?*, Minerva, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36240838|https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9631239/pdf/main.pdf
24. **The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group**, *Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, JAMA, 2000, https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192604
25. **Netwerk geestelijke gezondheid kinderen en jongeren**, *Zorgpad ADHD>Behandeling ADHD>Medicamenteuze behandeling>Welke behandeling kiezen>ADHD zonder comorbiditeit*, https://www.trajet-tdah.be/nl/pagina/adhd-zonder-comorbiditeit (geraadpleegd op 2024-12-16)
26. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-08)
27. **Rewan Abdelwahab ; Eric G Tangalos ; John Matulis**, *Differentiation of hydrochlorothiazide-induced dermatitis from stasis dermatitis*, Drug Ther Bull, 2023, https://dtb.bmj.com/content/dtb/61/12/189.full.pdf|https://dtb.bmj.com/content/61/12/189
28. **Brett M.**, *Antihypertensive Medications and Eczematous Dermatitis in Older Adults*, NEJM J Watch, 2024
29. **NICE**, *Acute kidney injury : prevention, detection and management*, NICE Clinical Guideline, 2024
30. **Worel**, *Behandeling acuut coronair syndroom in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/6222?searchTerm=URGENTIE (geraadpleegd op 2022-09-21)
31. **BMJ Best Practice**, *Unstable angina>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000100/management-recommendations (geraadpleegd op 2022-09-21)
32. **BMJ Best Practice**, *Chronic coronary disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/148/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-28)
33. **Dynamed**, *Management of Stable Angina>Medications>Ivabradine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-stable-angina#IVABRADINE (geraadpleegd op 2024-12-07)
34. **Yusuf S ; Sleight P ; Pogue J ; Bosch J ; Davies R ; Dagenais G**, *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.*, N Engl J Med, 2000, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639539
35. **Fox K. M. ; E. URopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators**, *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)*, Lancet, 2003, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678872
36. **BMJ Best Practice**, *Heart failure with reduced ejection fraction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/61/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-19)
37. **Worel**, *Behandeling acuut cardiogeen longoedeem in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/6221?searchTerm=longoedeem (geraadpleegd op 2022-09-22)
38. **Worel**, *La prise en charge de l'oedème pulmonaire aigu cardiogénique en situation d'urgence (en attente d'une hospitalisation)*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/6221?searchTerm=longoedeem (geraadpleegd op 2022-

09-22)
39. **Dynamed**, *Acute Heart Failure>Management>Medications>Opiates*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acute-heart-failure#MORPHINE (geraadpleegd op 2024-12-19)
40. **BMJ Best Practice**, *Acute heart failure>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000107/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-12-19)
41. **Mullens Wilfried ; Dauw Jeroen ; Martens Pieter ; Verbrugge Frederik H. ; Nijst Petra ; Meekers Evelyne ; Tartaglia Katrien ; Chenot Fabien ; Moubayed Samer ; Dierckx Riet ; Blouard Philippe ; Troisfontaines Pierre ; Derthoo David ; Smolders Walter ; Bruckers Liesbeth ; Droogne Walter ; Ter Maaten Jozine M. ; Damman Kevin ; Lassus Johan ; Mebazaa Alexandre ; Filippatos Gerasimos ; Ruschitzka Frank ; Dupont Matthias**, *Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203094|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2203094?articleTools=true
42. **Dynamed**, *Acute Heart Failure>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acute-heart-failure#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-05-28)
43. **McDonagh Theresa A ; Metra Marco ; Adamo Marianna ; Gardner Roy S ; Baumbach Andreas ; Böhm Michael ; Burri Haran ; Butler Javed ; Čelutkienė Jelena ; Chioncel Ovidiu ; Cleland John G F ; Coats Andrew J S ; Crespo-Leiro Maria G ; Farmakis Dimitrios ; Gilard Martine ; Heymans Stephane ; Hoes Arno W ; Jaarsma Tiny ; Jankowska Ewa A ; Lainscak Mitja ; Lam Carolyn S P ; Lyon Alexander R ; McMurray John J V ; Mebazaa Alexandre ; Mindham Richard ; Muneretto Claudio ; Francesco Piepoli Massimo ; Price Susanna ; Rosano Giuseppe M C ; Ruschitzka Frank ; Kathrine Skibelund Anne**, *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34447992
44. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; Et al.**, *Richtlijn chronisch hartfalen - Partiële herziening (LGA) - februari 2026*, Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL), 2026
45. **BMJ Best Practice**, *Heart failure with preserved ejection fraction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/953/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-19)
46. **Benstoem C. ; Kalvelage C. ; Breuer T. ; Heussen N. ; Marx G. ; Stoppe C. ; Brandenburg V.**, *Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33147368
47. **Maagaard Mathias ; Nielsen Emil Eik ; Sethi Naqash Javaid ; Liang Ning ; Yang Si-Hong ; Gluud Christian ; Jakobsen Janus Christian**, *Ivabradine added to usual care in patients with heart failure: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*, BMJ Evid Based Med, 2022, https://ebm.bmj.com/content/ebmed/27/4/224.full.pdf
48. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; et al.**, *Insuffisance cardiaque chronique - Mise à jour (LGA) - Février 2026*, WOREL, 2026
49. **NICE**, *Chronic heart failure in adults: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2025
50. **Scott D. Solomon ; John J.V. McMurray ; Muthiah Vaduganathan ; Brian Claggett ; Pardeep S. Jhund ; Akshay S. Desai ; Alasdair D. Henderson ; Carolyn S.P. Lam ; Bertram Pitt ; Michele Senni ; Sanjiv J. Shah ; Adriaan A. Voors ; Faiez Zannad ; Imran Zainal Abidin ; Marco Antonio Alcocer-Gamba ; John J. Atherton ; Johann Bauersachs ; Ma Chang-Sheng ; Chern-En Chiang ; Ovidiu Chioncel ; Vijay Chopra ; Josep Comin-Colet ; Gerasimos Filippatos ; Cândida Fonseca ; Grzegorz Gajos ; Sorel Goland ; Eva Goncalvesova ; Seokmin Kang ; Tzvetana Katova ; Mikhail N. Kosiborod ; Gustavs Latkovskis ; Alex Pui-Wai Lee ; Gerard C.M. Linssen ; Guillermo Llamas-Esperón ; Vyacheslav Mareev ; Felipe A. Martinez ; Vojtěch Melenovský ; Béla Merkely ; Savina Nodari ; Mark C. Petrie ; Clara Inés Saldarriaga ; Jose Francisco Kerr Saraiva ; Naoki Sato ; Morten Schou ; Kavita Sharma ; Richard Troughton ; Jacob A. Udell ; Heikki Ukkonen ; Orly Vardeny ; Subodh Verma ; Dirk von Lewinski ; Leonid Voronkov ; Mehmet Birhan Yilmaz ; Shelley Zieroth ; James Lay-Flurrie ; Ilse van Gameren ; Flaviana Amarante ; Peter Kolkhof ; Prabhakar Viswanathan**, *Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2024,

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407107
51. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; Nonneman A. ; Et al.**, *Richtlijn chronisch hartfalen - Partiële herziening (2024)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/336 (geraadpleegd op 2024-12-01)
52. **Solomon Scott D. ; McMurray John J.V. ; Anand Inder S. ; Ge Junbo ; Lam Carolyn S.P. ; Maggioni Aldo P. ; Martinez Felipe ; Packer Milton ; Pfeffer Marc A. ; Pieske Burkert ; Redfield Margaret M. ; Rouleau Jean L. ; van Veldhuisen Dirk J. ; Zannad Faiez ; Zile Michael R. ; Desai Akshay S. ; Claggett Brian ; Jhund Pardeep S. ; Boytsov Sergey A. ; Comin-Colet Josep ; Cleland John ; Düngen Hans-Dirk ; Goncalvesova Eva ; Katova Tzvetana ; Kerr Saraiva Jose F. ; Lelonek Małgorzata ; Merkely Bela ; Senni Michele ; Shah Sanjiv J. ; Zhou Jingmin ; Rizkala Adel R. ; Gong Jianjian ; Shi Victor C. ; Lefkowitz Martin P.**, *Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2019, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908655|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908655?articleTools=true
53. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/prevention (geraadpleegd op 2024-05-28)
54. **Dhayat Nasser A. ; Bonny Olivier ; Roth Beat ; Christe Andreas ; Ritter Alexander ; Mohebbi Nilufar ; Faller Nicolas ; Pellegrini Lisa ; Bedino Giulia ; Venzin Reto M. ; Grosse Philipp ; Hüsler Carina ; Koneth Irene ; Bucher Christian ; Del Giorno Rosaria ; Gabutti Luca ; Mayr Michael ; Odermatt Urs ; Buchkremer Florian ; Ernandez Thomas ; Stoermann-Chopard Catherine ; Teta Daniel ; Vogt Bruno ; Roumet Marie ; Tamò Luca ; Cereghetti Grazia M. ; Trelle Sven ; Fuster Daniel G.**, *Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2209275
55. **Dynamed**, *Overview of Diuretics>Diuretics in Hypertension>Loop Diuretics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/overview-of-diuretics#LOOP_DIURETICS_HYPERTENSION (geraadpleegd op 2024-05-28)
56. **Täger Tobias ; Fröhlich Hanna ; Grundtvig Morten ; Seiz Mirjam ; Schellberg Dieter ; Goode Kevin ; Kazmi Syed ; Hole Torstein ; Katus Hugo A ; Atar Dan ; Cleland John G F ; Agewall Stefan ; Clark Andrew L ; Frankenstein Lutz**, *Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure - A multicenter propensity score matched analysis.*, Int J Cardiol, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30827731
57. **Giannetti Micaela ; Canale Viviana Claudia ; Micheli Laura ; Fiori Maurizio ; Mazzuca Claudia ; Palleschi Antonio**, *An Insight into the Degradation Processes of the Anti-Hypertensive Drug Furosemide.*, Molecules, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36615575
58. **BMJ Best Practice**, *Diabetic kidney disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/530/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-03)
59. **BMJ Best Practice**, *Angle-closure glaucoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/372/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
60. **BMJ Best Practice**, *Open-angle glaucoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/373/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
61. **BMJ Best Practice**, *High altitude illness>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/562/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-28)
62. **Derstine Mia ; Small Elan ; Davis Andrew M.**, *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Acute Altitude Illness*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.19562|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825331
63. **BMJ Best Practice**, *Idiopathic Intracranial Hypertension>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1070/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-23)
64. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, http://www.medicinescomplete.com (geraadpleegd op 2024-06-04)
65. **Wiysonge C. S. ; Bradley H. A. ; Volmink J. ; Mayosi B. M. ; Opie L. H.**, *Beta-blockers for hypertension*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107561
66. **Troels Yndigegn ; Bertil Lindahl ; Katarina Mars ; Joakim Alfredsson ; Jocelyne Benatar ; Lisa Brandin ; David Erlinge ; Ola Hallen ; Claes Held ; Patrik Hjalmarsson ; Pelle Johansson ; Patric Karlström ; Thomas**

Kellerth ; Toomas Marandi ; Annica Ravn-Fischer ; Johan Sundström ; Ollie Östlund ; Robin Hofmann ; Tomas Jernberg, *Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401479
67. **Johanne Silvain ; Guillaume Cayla ; Emile Ferrari ; Grégoire Range ; Etienne Puymirat ; Nicolas Delarche ; Paul Guedeney ; Thomas Cuisset ; Fabrice Ivanes ; Thibault Lhermusier ; Thibault Petroni ; Gilles Lemesle ; François Bresoles ; Jean-Noël Labeque ; Thibaut Pommier ; Jean-Guillaume Dillinger ; Florence Leclercq ; Franck Boccara ; Pascal Lim ; Timothée Besseyre des Horts ; Thierry Fourme ; François Jourda ; Alain Furber ; Benoit Lattuca ; Nassim Redjimi ; Christophe Thuaire ; Pierre Deharo ; Niki Procopi ; Raphaelle Dumaine ; Michel Slama ; Laurent Payot ; Mohamad El Kasty ; Karim Aacha ; Abdourahmane Diallo ; Eric Vicaut ; Gilles Montalescot**, *Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404204
68. **BMJ Best Practice**, *Established atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/management-approach (geraadpleegd op 2024-11-23)
69. **BMJ Best Practice**, *Graves'disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
70. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
71. **BMJ Best Practice**, *Essential tremor>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089/treatment-algorithm?q=Essential%20tremor&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-03)
72. **BMJ Best Practice**, *Social Anxiety Disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-01)
73. **BMJ Best Practice**, *Oesophageal varices>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000253/prevention (geraadpleegd op 2025-01-02)
74. **BMJ Best Practice**, *Haemangioma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1041/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
75. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Initial Drug Choices (Without Comorbidities)>Calcium Channel Blockers (CCBs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#CALCIUM_CHANNEL_BLOCKERS__CCBS__DC (geraadpleegd op 2024-06-03)
76. **BMJ Best Practice**, *Raynaud's phenomenon>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/193/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
77. **BMJ Best Practice**, *Premature labour>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1002/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
78. **BMJ Best Practice**, *Sustained ventricular Tachyardias>Management>Treatment Algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/537/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-11-23)
79. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
80. **Rédaction Prescire**, *Diltiazem + anticoagulant d'action directe : hémorragies graves*, La Revue Prescrire, 2023
81. **Ray Wayne A. ; Chung Cecilia P. ; Stein C. Michael ; Smalley Walter ; Zimmerman Eli ; Dupont William D. ; Hung Adriana M. ; Daugherty James R. ; Dickson Alyson ; Murray Katherine T.**, *Serious Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Using Diltiazem With Apixaban or Rivaroxaban*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.3867|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2817546|https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2817546
82. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Initial Drug Choices (Without Comorbidities)>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors>Efficacy (ACE Inhibitors)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#EFFICACY__ACE_INHIBITORS (geraadpleegd op 2024-06-03)
83. **BMJ Best Practice**, *Non-ST-elevation myocardial infarction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)

84. **BMJ Best Practice**, *ST-elevation myocardial infarction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000103/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
85. **Byrne Robert A ; Rossello Xavier ; Coughlan J J ; Barbato Emanuele ; Berry Colin ; Chieffo Alaide ; Claeys Marc J ; Dan Gheorghe-Andrei ; Dweck Marc R ; Galbraith Mary ; Gilard Martine ; Hinterbuchner Lynne ; Jankowska Ewa A ; Jüni Peter ; Kimura Takeshi ; Kunadian Vijay ; Leosdottir Margret ; Lorusso Roberto ; Pedretti Roberto F E ; Rigopoulos Angelos G ; Rubini Gimenez Maria ; Thiele Holger ; Vranckx Pascal ; Wassmann Sven ; Wenger Nanette Kass ; Ibanez Borja**, *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes.*, Eur Heart J, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37622654
86. **BMJ Best Practice**, *Chronic kidney disease>Managment>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2025-01-02)
87. **Dynamed**, *Migraine Prophylaxis in Adults>Prescription Medications>Antihypertensive Medications>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/migraine-prophylaxis-in-adults#ANGIOTENSIN_CONVERTING_ENZYME__ACE__INHIBITORS (geraadpleegd op 2024-06-03)
88. **BMJ Best Practice**, *Chronic Kidney Disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84?q=Chronic%20kidney%20disease&c=suggested (geraadpleegd op 2025-08-22)
89. **Echt D S ; Liebson P R ; Mitchell L B ; Peters R W ; Obias-Manno D ; Barker A H ; Arensberg D ; Baker A ; Friedman L ; Greene H L**, *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial.*, N Engl J Med, 1991, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1900101
90. **Teo Koon K.**, *Effects of Prophylactic Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction*, JAMA, 1993
91. **BMJ Best Practice**, *Focal atrial tachycardia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/182 (geraadpleegd op 2024-06-04)
92. **Dynamed**, *Rate Control in Atrial Fibrillation>Long-term Pharmacologic Rate Control>Cardiac Glycosides (Digoxin, Digitoxin)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/rate-control-in-atrial-fibrillation#DIG (geraadpleegd op 2024-11-23)
93. **Dynamed**, *Rhythm Control in Atrial Fibrillation>Long-Term Antiarrhythmic Drugs for Rhythm Control (Maintenance Therapy)>Amiodarone*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/rhythm-control-in-atrial-fibrillation#TOPIC_ZWX_RMG_B3B (geraadpleegd op 2024-11-23)
94. **NICE**, *Atrial fibrillation: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2021
95. **Kirchhof P. ; Camm A. J. ; Goette A. ; Brandes A. ; Eckardt L. ; Elvan A. ; Fetsch T. ; van Gelder I. C. ; Haase D. ; Haegeli L. M. ; Hamann F. ; Heidbuchel H. ; Hindricks G. ; Kautzner J. ; Kuck K. H. ; Mont L. ; Ng G. A. ; Rekosz J. ; Schoen N. ; Schotten U. ; Suling A. ; Taggeselle J. ; Themistoclakis S. ; Vettorazzi E. ; Vardas P. ; Wegscheider K. ; Willems S. ; Crijns Hjgm ; Breithardt G. ; East-Afnet Trial Investigators**, *Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation*, N Engl J Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32865375|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2019422?articleTools=true
96. **Montane B. ; Zhang S. ; Wolfe J. D. ; Prime S. ; Luo C. ; Cooper D. H. ; Doering M. ; Blomstrom-Lundqvist C. ; Nashef S. A. M. ; Osmancik P. ; Andrade J. G. ; Bertaglia E. ; Parkash R. ; Mark D. B. ; Nielsen J. C. ; Sharples L. D. ; Gage B. F.**, *Catheter and Surgical Ablation for Atrial Fibrillation*, Ann Intern Med, 2025, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/ANNALS-25-00253
97. **BMJ Best Practice**, *Atrial flutter>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000224/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-04)
98. **Dynamed**, *Cardiac Bypass Tracts>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/cardiac-bypass-tracts#GUID-7AD1C0E1-22A3-4FFB-9A5F-802D66E76742 (geraadpleegd op 2024-06-04)
99. **Dynamed**, *Supraventricular Tachycardia (SVT)>Overview and Recommendations>Management>Chronic Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/supraventricular-tachycardia-svt#CHRONIC_MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-11-23)
100. **Dynamed**, *Premature Atrial Contractions (PACs)>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premature-atrial-contractions-pacs#GUID-D8B9B7A7-3BC0-4FF7-902F-914F91966A26 (geraadpleegd op 2024-06-04)

101. **Dynamed**, *Ventricular Arrhythmias>Management>Emergency management of hemodynamically unstable ventricular tachycardia, incessant ventricular tachycardia, and electrical storm*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/ventricular-arrhythmias#EMERGENCY_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-06-04)
102. **Dynamed**, *Premature Ventricular Contractions (PVCs)>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premature-ventricular-contractions-pvcs#GUID-B72F14DA-14FC-4E43-89DD-7F1AEFC6B3A3 (geraadpleegd op 2024-06-04)
103. **Dynamed**, *Atropine sulfate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/atropine-sulfate (geraadpleegd op 2024-06-04)
104. **Dynamed**, *Palliative Care Issues in the Intensive Care Unit in Adults>Management of Specific Symptoms>Death Rattle*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/palliative-care-issues-in-the-intensive-care-unit-in-adults#TOPIC_CVS_NVP_JGB (geraadpleegd op 2024-06-04)
105. **BMJ Best Practice**, *Assessment of hypotension>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1196/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2024-06-10)
106. **BMJ Best Practice**, *Cardiac arrest>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/283/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-25)
107. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-24)
108. **BMJ Best Practice**, *Orthostatic hypotension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/972/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-10)
109. **Prescrire Redaction**, *Médicaments de l'hypotension artérielle: risques disproportionnés pour l'étiléfrine et l'heptaminol*, La Revue Prescrire, 2015
110. **BMJ Best Practice**, *Peripheral arterial disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/431/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-10)
111. **Lane R. ; Harwood A. ; Watson L. ; Leng G. C.**, *Exercise for intermittent claudication*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29278423
112. **Broderick C. ; Forster R. ; Abdel-Hadi M. ; Salhiyyah K.**, *Pentoxifylline for intermittent claudication*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33063850
113. **Dynamed**, *Venous Insufficiency>Management>Medications>Nonprescription Venoactive Medications for Venous Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-insufficiency#GUID-6821AFD7-FF0B-4336-B8D0-79DC63E91FDB (geraadpleegd op 2024-06-10)
114. **Martinez-Zapata Maria José ; Vernooij Robin Wm ; Simancas-Racines Daniel ; Uriona Tuma Sonia Maria ; Stein Airton T ; Moreno Carriles Rosa Maria M ; Vargas Emilio ; Bonfill Cosp Xavier**, *Phlebotonics for venous insufficiency (review)*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33141449
115. **BMJ Best Practice**, *Chronic venous insufficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/507/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
116. **Dynamed**, *Venous Ulcer>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-ulcer#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-11-29)
117. **Dynamed**, *Venous Insufficiency>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-insufficiency#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-06-10)
118. **Dynamed**, *Hemorrhoids>Management>Medications for Symptomatic Hemorrhoids>Oral Medications and Dietary Supplements*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hemorrhoids#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-11-29)
119. **Prescrire Redaction**, *Hémorroides: Premiers Choix Prescrire (actualisation septembre 2020)*, La Revue Prescrire, 2020
120. **BMJ Best Practice**, *Varicose veins>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/630/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-10)
121. **Rédaction Prescrire**, *Sclerosants pour varices: thromboembolies et troubles du rythme cardiaque*, La Revue

Prescrire, 2023
122. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-14)
123. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Resources*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/evidence (geraadpleegd op 2024-06-10)
124. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Ezetimibe*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#EZETIMIBE (geraadpleegd op 2024-11-29)
125. **Dynamed**, *Fibric Acid Derivatives>Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/fibric-acid-derivatives#GUID-E894D47D-A5BE-4CEB-B59B-154D8FF8100C (geraadpleegd op 2024-11-29)
126. **Jun Min ; Foote Celine ; Lv Jicheng ; Neal Bruce ; Patel Anushka ; Nicholls Stephen J ; Grobbee Diederick E ; Cass Alan ; Chalmers John ; Perkovic Vlado**, *Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis.*, Lancet, 2010, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462635
127. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Bile Acid-Binding Resins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#BILE_ACID_BINDING_RESINS (geraadpleegd op 2024-11-29)
128. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Niacin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#NIACIN (geraadpleegd op 2024-11-29)
129. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Management>Emerging*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-11-29)
130. **Ray K. K. ; Bays H. E. ; Catapano A. L. ; Lalwani N. D. ; Bloedon L. T. ; Sterling L. R. ; Robinson P. L. ; Ballantyne C. M. ; Clear Harmony Trial**, *Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol*, N Engl J Med, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865796
131. **Nissen Steven E. ; Lincoff A. Michael ; Brennan Danielle ; Ray Kausik K. ; Mason Denise ; Kastelein John J.P. ; Thompson Paul D. ; Libby Peter ; Cho Leslie ; Plutzky Jorge ; Bays Harold E. ; Moriarty Patrick M. ; Menon Venu ; Grobbee Diederick E. ; Louie Michael J. ; Chen Chien-Feng ; Li Na ; Bloedon LeAnne ; Robinson Paula ; Horner Maggie ; Sasiela William J. ; McCluskey Jackie ; Davey Deborah ; Fajardo-Campos Pedro ; Petrovic Predrag ; Fedacko Jan ; Zmuda Witold ; Lukyanov Yury ; Nicholls Stephen J.**, *Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215024
132. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/prevention (geraadpleegd op 2024-06-14)
133. **Reith Christina**, *Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis.*, Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38554713
134. **Mach François ; Baigent Colin ; Catapano Alberico L ; Koskinas Konstantinos C ; Casula Manuela ; Badimon Lina ; Chapman M John ; De Backer Guy G ; Delgado Victoria ; Ference Brian A ; Graham Ian M ; Halliday Alison ; Landmesser Ulf ; Mihaylova Borislava ; Pedersen Terje R ; Riccardi Gabriele ; Richter Dimitrios J ; Sabatine Marc S ; Taskinen Marja-Riitta ; Tokgozoglu Lale ; Wiklund Olov**, *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.*, Eur Heart J, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31504418
135. **BMJ Best Practice**, *Hypertriglyceridaemia>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/146/management-approach (geraadpleegd op 2024-11-29)
136. **Nissen S. E. ; Stroes E. ; Dent-Acosta R. E. ; Rosenson R. S. ; Lehman S. J. ; Sattar N. ; Preiss D. ; Bruckert E. ; Ceska R. ; Lepor N. ; Ballantyne C. M. ; Gouni-Berthold I. ; Elliott M. ; Brennan D. M. ; Wasserman S. M. ; Somaratne R. ; Scott R. ; Stein E. A. ; Gauss- Investigators**, *Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27039291
137. **Joseph Philip ; Roshandel Gholamreza ; Gao Peggy ; Pais Prem ; Lonn Eva ; Xavier Denis ; Avezum Alvaro ; Zhu Jun ; Liu Lisheng ; Sliwa Karen ; Gamra Habib ; Bangdiwala Shrikant I. ; Teo Koon ; Diaz Rafael ; Dans**

Antonio ; Lopez-Jaramillo Patricio ; Prabhakaran Dorairaj ; Castellano Jose Maria ; Fuster Valentin ; Rodgers Anthony ; Huffman Mark D. ; Bosch Jackie ; Dagenais Gilles R. ; Malekzadeh Reza ; Yusuf Salim, *Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis*, The Lancet, 2021, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4

138. **Castellano Jose M. ; Pocock Stuart J. ; Bhatt Deepak L. ; Quesada Antonio J. ; Owen Ruth ; Fernandez-Ortiz Antonio ; Sanchez Pedro L. ; Marin Ortuño Francisco ; Vazquez Rodriguez Jose M. ; Domingo-Fernández Alexandra ; Lozano Iñigo ; Roncaglioni Maria C. ; Baviera Marta ; Foresta Andreana ; Ojeda-Fernandez Luisa ; Colivicchi Furio ; Di Fusco Stefania A. ; Doehner Wolfram ; Meyer Antje ; Schiele François ; Ecarnot Fiona ; Linhart Aleš ; Lubanda Jean-Claude ; Barczi Gyorgy ; Merkely Bela ; Ponikowski Piotr ; Kasprzak Marta ; Fernandez Alvira Juan M. ; Andres Vicente ; Bueno Hector ; Collier Timothy ; Van de Werf Frans ; Perel Pablo ; Rodriguez-Manero Moises ; Alonso Garcia Angeles ; Proietti Marco ; Schoos Mikkel M. ; Simon Tabassome ; Fernandez Ferro Jose ; Lopez Nicolas ; Beghi Ettore ; Bejot Yannick ; Vivas David ; Cordero Alberto ; Ibañez Borja ; Fuster Valentin**, *Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208275|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2208275?articleTools=true
139. **De Cort P.**, *Vaut-il mieux prendre les antihypertenseurs le matin ou le soir ?*, Minerva, 2023
140. **The Medical Letter**, *Mavacamten (Camzyos) for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2022
141. **Rédaction Prescrire**, *Mavacamten (Camzyos) et cardiomyopathie hypertrophique*, La Revue Prescrire, 2024

2. Bloed en stolling

2.1. Antitrombotica

Plaatsbepaling

- Antitrombotica worden gebruikt in de behandeling en in de primaire en/of secundaire preventie van diverse cardiovasculaire problemen.
  - De antiaggregantia interfereren met de plaatjesaggregatie.
  - De anticoagulantia werken in op verschillende niveaus van de stollingscascade. Zij worden gebruikt om trombusvorming of uitbreiding ervan te voorkomen.
  - De trombolytica worden gebruikt om recent gevormde trombi op te lossen.
- Meer specifieke plaatsbepaling wordt gegeven in de rubriek *"Plaatsbepaling"* van de respectievelijke subhoofdstukken.

Ongewenste effecten

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

Bijzondere voorzorgen

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

- *$P2Y_{12}$-receptorantagonisten (al dan niet in associatie met acetylsalicylzuur)*
  - Bij hoog tromboserisico (eerste 3-6 maanden na een acuut coronair syndroom of stentplaatsing) worden enkel levensnoodzakelijke ingrepen uitgevoerd, waarbij de antitrombotische medicatie wordt verdergezet, tenzij bij hoog bloedingsrisico.
  - In andere gevallen kan de toediening van de $P2Y_{12}$-receptorantagonisten tijdelijk onderbroken worden, maar wordt de antitrombotische behandeling wel voortgezet met acetylsalicylzuur. Voorafgaand overleg met de cardioloog is sterk aanbevolen.
  - Indien men beslist de toediening van de $P2Y_{12}$-receptorantagonist te onderbreken, clopidogrel 5 dagen, prasugrel minstens 7 dagen en ticagrelor 3 tot 5 dagen vóór electieve chirurgie stoppen; ticlopidine 10 dagen ervoor.
  - Er zijn onvoldoende gegevens in verband met een tijdelijke overschakeling naar heparine.
  - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
- *Heparines (alle types)*
  - Ingrepen met laag bloedingsrisico: heparine niet stoppen.
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico: het al of niet onderbreken van heparine hangt af van de indicatie van de heparinebehandeling en moet in overleg met de behandelende arts gebeuren.
  - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
- *Vitamine K-antagonisten*
  - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de vitamine K-antagonist niet stoppen.
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en hoog trombo-embolisch risico: de vitamine K-antagonist stoppen en tijdelijk vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht (overbrugging of '*bridging*').
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en gering trombo-embolisch risico: de vitamine K-antagonist stoppen zonder vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht (geen duidelijke meerwaarde van *'bridging'* op vlak van trombosepreventie, maar wel hoger bloedingsrisico).
  - Indien de behandeling met een vitamine K-antagonist onderbroken wordt:
    - acenocoumarol 2-4 dagen voor de ingreep stoppen.
    - fenprocoumon 7-10 dagen voor de ingreep stoppen.
    - warfarine 5 dagen voor de ingreep stoppen.
    - vitamine K-antagonist herstarten 24 uur na de ingreep.
  - Indien overbrugd wordt met heparine met laag moleculair gewicht:
    - LMWH 3 dagen voor de ingreep opstarten in therapeutische dosis eenmaal INR <2.
    - laatste dosis (halve dagdosis) ten laatste 24 uur voor de ingreep geven.
    - heparine 12-24 uur na de ingreep herstarten (of later bij hoog bloedingsrisico).
    - heparines doorgeven tot de therapeutische INR weer bereikt is.
- *Directe orale anticoagulantia (DOAC's)*
  - Inhibitoren van factor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):
    - Voor de meeste tandheelkundige ingrepen is het niet nodig de inname te onderbreken; eventueel kan overwogen worden de inname op de ochtend van de ingreep over te slaan.
    - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de inname 24 uur vóór de ingreep stoppen.
    - Ingrepen met hoog bloedingsrisico: de inname 48 tot 72 uur vóór de ingreep stoppen (ongeacht de nierfunctie).
  - Inhibitor van trombine (dabigatran):
    - Voor de meeste tandheelkundige ingrepen is het niet nodig de inname te onderbreken; eventueel kan overwogen worden de inname op de ochtend van de ingreep over te slaan.
    - Gezien de belangrijke klaring via de nieren varieert het moment van stoppen naargelang

de nierfunctie en het bloedingsrisico van de ingreep (van 24 uur voor de ingreep bij normale nierfunctie en laag bloedingsrisico tot 4 dagen voor de ingreep bij creatinineklaring van 30-50 ml/min/1,73m^2 en hoog bloedingsrisico, zie SKP).
- Geen tijdelijke vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht (‘*bridging*’) nodig gezien korte halfwaardetijd van de DOAC’s.
- Herstarten 24 uur (laag bloedingsrisico) tot 48 uur (hoog bloedingsrisico) na de ingreep.

2.1.1. Antiaggregantia

2.1.1.1. Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur is een irreversibele inhibitor van cyclo-oxygenase en verhindert zo de aanmaak van tromboxaan A2, waardoor de plaatjesaggregatie wordt geremd.
Hier worden enkel de preparaten op basis van acetylsalicylzuur vermeld die worden gebruikt als antiaggregantia. Voor preparaten met koorts en pijn als indicatie, *zie 8.2.2.*.

Plaatsbepaling

- (*Hyper*)*acute fase* (in afwachting van hospitalisatie) van:
  - acuut coronair syndroom: acetylsalicylzuur (bij voorkeur in oplosbare vorm; bij gebruik van maagsapresistente tabletten, deze laten stukbijten) wordt zo snel mogelijk toegediend in een eenmalige ladingsdosis van 160-325 mg.[1 2]
  - TIA: na verdwijnen van de uitvalsverschijnselen, wanneer de diagnose van TIA vaststaat: acetylsalicylzuur wordt toegediend in een eenmalige ladingsdosis van 160-325 mg, tenzij een onmiddellijke neurologische evaluatie kan plaatsvinden.[3 4]
  - CVA: toediening van acetylsalicylzuur in de pre-hospitaalfase van CVA is niet meer opgenomen in de richtlijnen. Dit in het kader van de huidige “time is brain”-aanpak met spoedopname, snelle beeldvorming en, zo mogelijk, trombolyse.[5 4]
- *Secundaire* cardiovasculaire preventie na myocardinfarct of cerebrovasculair accident:
  - acetylsalicylzuur (80-100 mg per dag, meestal in de maagsapresistente vorm) is het best onderbouwd[6 7]
  - na myocardinfarct wordt hieraan meestal gedurende 12 maanden een $P2Y_{12}$-receptorantagonist geassocieerd. Er is niet aangetoond dat het eventuele voordeel na die periode opweegt tegen het verhoogde risico op bloedingen (*zie 2.1.1.2.*)[8 9]
  - na coronaire stenting wordt hieraan meestal gedurende 3 tot 6 maanden een $P2Y_{12}$-receptorantagonist geassocieerd (*zie 2.1.1.2.*)[8]
  - na een TIA of mineur CVA wordt hieraan soms in de eerste weken een $P2Y_{12}$-receptorantagonist geassocieerd (*zie 2.1.1.2.*) [*zie Folia juli 2019*].[3 10]
- In *primaire* cardiovasculaire preventie toonden verschillende grote RCT’s dat de eventuele voordelen van acetylsalicylzuur niet opwegen tegen de nadelen (bloedingsrisico), ook niet bij diabetespatiënten [*zie Folia april 2019*].[11 12]
- *Preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie*: het nut van monotherapie met acetylsalicylzuur bij laagrisicopatiënten wordt sterk betwijfeld en in de meest recente richtlijnen niet meer aangeraden.[13] De combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is minder werkzaam dan de orale anticoagulantia en gaat gepaard met een even hoog bloedingsrisico.[14]
- *Pijnstilling en koortswering*: de plaats van acetylsalicylzuur is heel beperkt. De risico-batenverhouding in deze indicaties is minder gunstig dan deze van paracetamol en ibuprofen (*zie 8.1.*).
- Bij zwangere vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie wordt acetylsalicylzuur in lage dosis (80-160 mg p.d.) preventief gebruikt op basis van verschillende klinische studies (zie *rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”*).[15 16 17] Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acuut myocardinfarct en instabiele angor.
- Acuut ischemisch cerebrovasculair accident bevestigd door beeldvorming.
- Secundaire preventie bij volgende patiëntengroepen:
  - patiënten met stabiele angor;
  - patiënten met vroeger doorgemaakt myocardinfarct;
  - patiënten met vroeger doorgemaakt TIA of ischemisch CVA;
  - patiënten met perifeer vaatlijden;
  - patiënten die coronaire of perifere angioplastie of revascularisatiechirurgie hebben ondergaan.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Bloeding: ook met laaggedoseerd acetylsalicylzuur kunnen bloedingsproblemen zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of zelden intracraniële bloedingen optreden, soms reeds na een éénmalige dosis.
- Dyspepsie, lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; dit risico is geringer met oplosbare acetylsalicylzuurpreparaten en maagsapresistente vormen. Maagbescherming met een PPI kan worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar en bij risicopatiënten, voor zover de ongewenste effecten van langdurig PPI-gebruik niet groter zijn dan de verwachte gastro-intestinale voordelen (*zie 3.1.*).
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij patiënten met astma en nasale poliepen; er is kruisovergevoeligheid met de NSAID's.
- Zeer zelden: mogelijk risico van syndroom van Reye, dat vooral bij kinderen letaal kan zijn [*zie Folia maart 2003 en Folia september 2003*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Lage dosis: gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (80-160 mg p.d.) is mogelijk. Het kan nuttig zijn bij vrouwen met een hoog risico op pre-eclampsie vanaf het einde van het eerste trimester. Er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 tot 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen [*zie Folia april 2016*]
  - Hoge dosis: **gebruik van acetylsalicylzuur in hoge dosis wordt best vermeden:**
    - **Eerste trimester: vermoeden van een teratogeen en abortief effect.**
    - **Derde trimester: risico van verlengde zwangerschap en arbeid, en van vervroegde sluiting van de** *ductus arteriosus* **bij chronisch gebruik van hoge doses.**
    - **Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**
- Borstvoeding:
  - Lage dosis: gebruik van een lage dosis aspirine is mogelijk tijdens de periode van borstvoeding.
  - Hoge dosis: gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van acetylsalicylzuur in cardiovasculaire preventie dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Aangezien ouderen echter gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten van de voorgestelde geneesmiddelen en er bij hen vaker sprake is van comorbiditeiten en dus van polyfarmacie, moet de risico-batenverhouding zorgvuldig worden afgewogen in overleg met de patiënt. De gezondheidstoestand, maar ook de levensverwachting en levenskwaliteit van de patiënt zijn aspecten om rekening mee te houden.
- Bij gebruik van acetylsalicylzuur kan maagbescherming worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar of met een belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn (*zie 3.1.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding, bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's (inclusief de COX-2-selectieve), SSRI's of serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. Het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's vermindert bij associatie met acetylsalicylzuur.[18 19]
- Associëren van acetylsalicylzuur en NSAID's (indometacine, ibuprofen, naproxen): vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Bij ibuprofen zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen behouden blijven door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.
- Associëren van (vooral hoge doses van) acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt in hoge doses. Bij patiënten met normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit door deze interactie zeer laag.

Bijzondere voorzorgen

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

Posologie

- Acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct en instabiele angor): 160 à 325 mg zo vlug mogelijk na de eerste symptomen en bij voorkeur in een oplosbare vorm, nadien overgaan tot secundaire preventie (80 à 100 mg 1x/dag).
- Acute fase van een TIA, na verdwijnen van de uitvalsverschijnselen: eerste dosis van 160 à 325 mg, gevolgd door 80 à 100 mg 1x/dag.
- Preventie: 80 à 100 mg 1x/dag.

2.1.1.2. $P2Y_{12}$-receptorantagonisten

2.1.1.2.1. Thiënopyridines

Clopidogrel, prasugrel en ticlopidine zijn irreversibele $P2Y_{12}$-receptorantagonisten die interfereren met de plaatjesactivatie. Clopidogrel en prasugrel zijn prodrugs die in de lever omgezet worden tot een actieve metaboliet.

Plaatsbepaling

- Clopidogrel in monotherapie wordt in de secundaire cardiovasculaire preventie gebruikt wanneer acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt[20], maar werd niet specifiek bestudeerd in deze populaties. Daarnaast is er een toenemend gebruik van thiënopyridines in monotherapie als alternatief voor acetylsalicylzuur voor langdurige secundaire cardiovasculaire preventie. Het ontbreekt echter aan voldoende kwaliteitsvolle en langdurige studies om de voor- en nadelen ervan te kunnen afwegen ten opzichte van acetylsalicylzuur en te bepalen welke patiëntengroepen er baat bij zouden kunnen hebben [*zie Folia februari 2026*].
- Bij een acuut coronair syndroom worden clopidogrel of prasugrel (of ticagrelor, *zie 2.1.1.2.2.*) reeds in de acute fase toegediend[21] en daarna doorgegeven in combinatie met acetylsalicylzuur ("*dual antiplatelet therapy*" of DAPT), meestal gedurende 12 maanden [*zie Folia oktober 2025*].[8] Ook bij patiënten met stabiel chronisch coronairlijden die behandeld worden met stenting wordt meestal gedurende 3-6 maanden DAPT gegeven.[8 22] Na deze termijnen is er geen bewijs dat het toegenomen bloedingsrisico opweegt tegen de mogelijke winst.[9] Er is geen bewijs dat de risico-batenbalans van prasugrel beter is dan die van clopidogrel (prasugrel is doeltreffender dan clopidogrel, maar gaat gepaard met een hoger bloedingsrisico) [*zie Folia januari 2016*].[23]
- Clopidogrel + acetylsalicylzuur wordt gebruikt in de periode kort na een doorgemaakt TIA of mineur CVA [*zie Folia juli 2019*].[3 24]
- Voor de preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie is de combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur minder werkzaam dan de orale anticoagulantia en gaat gepaard met een even hoog bloedingsrisico.[14]
- Ticlopidine heeft slechts een zeer beperkte plaats in cardiovasculaire preventie, o.a. wegens zijn hematologische ongewenste effecten.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: 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: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van de thiënopyridines in cardiovasculaire preventie dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Aangezien ouderen echter gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten van de voorgestelde geneesmiddelen en er bij hen vaker sprake is van comorbiditeiten en dus van polyfarmacie, moet de risico-batenverhouding zorgvuldig worden afgewogen in overleg met de patiënt. De gezondheidstoestand, maar ook de levensverwachting en levenskwaliteit van de patiënt zijn aspecten om rekening mee te houden.
- Clopidogrel in monotherapie heeft slechts een beperkte plaats in de secundaire cardiovasculaire preventie. Het wordt vooral gebruikt wanneer acetylsalicylzuur (*zie 2.1.1.1.*) gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen, maar werd niet specifiek bestudeerd in deze populaties.
- *Dual antiplatelet therapy* (acetylsalicylzuur + clopidogrel) is voordelig na een myocardinfarct en na het plaatsen van een stent (voor stabiele angor of acuut coronair syndroom) voor een begrensde periode. Het risico op bloedingen neemt echter toe bij ouderen, te meer omdat de nierfunctie meestal afneemt met de leeftijd en er vaker sprake is van comorbiditeiten. Een beoordeling van de risico-batenverhouding is noodzakelijk en de beslissing moet in overleg met de patiënt worden genomen. In geval van *dual antiplatelet therapy* moet maagbescherming met een PPI worden overwogen. Is het risico op bloedingen te groot, dan kan monotherapie met een antiaggregans worden overwogen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van thiënopyridines met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Clopidogrel (prodrug) is een substraat van CYP2C19, CYP3A4 en P-gp, en een inhibitor van CYP2B6 en CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*). De omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet kan geremd worden door protonpompinhibitoren (vooral omeprazol, esomeprazol en in mindere mate lansoprazol), met vermindering van het antiaggregerend effect en verhoogd risico van

cardiovasculaire events. Als het samen geven van clopidogrel met een PPI essentieel is, lijkt het voorzichtiger omeprazol en esomeprazol te vermijden.
- Ticlopidine is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van CYP2B6 en CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

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

2.1.1.2.2. Reversibele $P2Y_{12}$-receptorantagonisten

Cangrelor en ticagrelor zijn antiaggregantia, chemisch verwant aan adenosine. Het zijn directe (geen prodrugs) en reversibele $P2Y_{12}$-receptorantagonisten.

Plaatsbepaling

- Ticagrelor werd vooral bestudeerd bij acuut coronair syndroom met stenting.[25] De plaats van ticagrelor ten opzichte van de andere antiaggregantia gebruikt bij coronairlijden, is niet duidelijk. Er is geen bewijs dat de risico-batenbalans van ticagrelor beter is dan die van clopidogrel (ticagrelor is doeltreffender dan clopidogrel, maar gaat gepaard met een hoger bloedingsrisico) [*zie Folia januari 2018* en *Folia januari 2026*].[23]
- Cangrelor wordt intraveneus toegediend en is dus een alternatief voor de perorale $P2Y_{12}$-receptorantagonisten wanneer perorale toediening onmogelijk is, maar heeft daarnaast geen duidelijke meerwaarde ten opzichte van clopidogrel: cangrelor is niet doeltreffender en het is veel duurder [*zie Folia maart 2019*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cangrelor: verminderen van trombotische cardiovasculaire events tijdens percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur, bij patiënten die vóór deze interventie geen orale $P2Y_{12}$-receptorantagonist kregen toegediend en bij wie de orale toediening ervan niet mogelijk of niet wenselijk is.
- Ticagrelor: preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen, altijd in associatie met acetylsalicylzuur bij patiënten
  - met acuut coronair syndroom;
  - met myocardinfarct in de voorgeschiedenis en verhoogd trombo-embolisch risico.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: 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: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

2.1.1.3. Epoprostenol

Epoprostenol is een natuurlijk prostaglandine (PGI2), een type prostaglandine dat wordt gevormd in de vaatwand. Het heeft in tegenstelling tot andere prostaglandines, een krachtige dosisafhankelijke trombocytenaggregatieremmende en vasodilaterende werking.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Ernstige linkerventrikeldisfunctie.
- Ontwikkeling van pulmonaal oedeem tijdens titratie (verder chronisch gebruik gecontra-indiceerd).

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van epoprostenol tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

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

2.1.1.4. Antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren

Tirofiban is een antagonist van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren die een rol spelen bij de bloedplaatjesaggregatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Vroegtijdige behandeling bij patiënten met instabiele angor en infarct zonder ST-elevatie ter preventie van ontwikkeling van infarct, steeds in associatie met acetylsalicylzuur en heparine.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico (voorgeschiedenis van hersenbloeding, intracraniële aandoeningen, recent CVA, stollingsstoornissen).
- Tirofiban: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: 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: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

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

2.1.2. Anticoagulantia

Plaatsbepaling

- De voordelen van een antistollingsbehandeling (voorkomen van trombusvorming) worden altijd afgewogen tegen het bloedingsrisico.
- *Preventie en behandeling van arteriële trombo-embolie:*
  - Behandeling in de acute fase van een acuut coronair syndroom in het ziekenhuis (heparines, fondaparinux, bivalirudine).[21]
  - Preventie bij klepprothesen en hartkleplijden: bij mechanische hartklepprothesen[26] en matig ernstige tot ernstige mitraalstenose met indicatie voor anticoagulatie[27] zijn directe orale anticoagulantia (DOAC's) gecontra-indiceerd en blijven vitamine K-antagonisten de enige optie. In afwezigheid van gegevens over de werkzaamheid van DOAC's in de eerste 3 maanden na plaatsing van een bioprosthetische klep, zijn ook dan vitamine K-antagonisten de beste optie.[26] Indien er een indicatie is voor een anticoagulerende behandeling (bijvoorbeeld voorkamerfibrillatie (VKF)) bij patiënten met kleplijden anders dan mitraalstenose[28] of meer dan 3 maanden na de plaatsing van een bioprosthetische klep[26] , worden de DOAC's in de meest recente richtlijnen wel gezien als een goed alternatief voor vitamine K-antagonisten.
  - Preventie bij patiënten met voorkamerfibrillatie: bij VKF is de antitrombotische benadering minstens even belangrijk als de benadering van het ritmeprobleem (*zie 1.8.*). Bij sommige patiënten met een laag tromboserisico kan de antitrombotische behandeling evenwel achterwege gelaten worden

omdat de voordelen ervan niet opwegen tegen het bloedingsrisico. Er bestaan verschillende schalen om het tromboserisico in te schatten bij VKF, de meeste organisaties gebruiken de CHA_2DS_2-VASc-score. De ESC beveelt sinds kort aan om de CHA_2DS_2-VA-risicoscore te gebruiken, die dezelfde criteria hanteert als de CHA_2DS_2-VASc-risicoscore, met uitzondering van het criterium geslacht.[29] [30] Voor het bloedingsrisico wordt vaak de HAS-BLED schaal gebruikt. Vitamine K-antagonisten en DOAC's kunnen gebruikt worden, met vergelijkbare werkzaamheid. De meeste richtlijnen verkiezen DOAC's wegens het gebruiksgemak en een lager bloedingsrisico [*zie Folia januari 2020*].[31] [32]

- Bij *preventie van diepe veneuze trombose* worden heparines met laag moleculair gewicht, vitamine K-antagonisten of DOAC's gegeven. Het nut van anticoagulatie staat vast bij de preventie in hoogrisicosituaties (bv. majeure orthopedische, abdominale of pelvische chirurgie). Voor wat betreft preventie bij minder risicovolle situaties (bv. bedlegerige patiënten) wordt een risico-batenafweging gemaakt.[33]
- Bij *behandeling van diepe veneuze trombose en longembool* worden initieel heparines met laag moleculair gewicht of DOAC's gegeven. Enkel de DOAC's apixaban en rivaroxaban zijn in deze indicatie onderzocht als initiële behandeling; dabigatran en edoxaban werden enkel onderzocht na een initiële behandeling met LMWH's. Voortzetting van de behandeling gedurende enkele maanden gebeurt met vitamine K-antagonisten of DOAC's: hun werkzaamheid is vergelijkbaar.[34] [35] De meeste richtlijnen verkiezen DOAC's wegens het gebruiksgemak en een lager bloedingsrisico. In sommige gevallen (contra-indicaties voor vitamine K-antagonisten én DOAC's, zwangerschap, patiënten met kanker) kan de behandeling ook worden voortgezet met LMWH's.[36]
- DOAC's hebben als voordeel een groter gebruiksgemak (geen INR-controle, vaste dosering), maar als nadelen dat routine-monitoring niet mogelijk is, dat niet voor alle DOAC's een antidoot beschikbaar is en hun hogere kostprijs [*zie Folia januari 2017 et Folia januari 2020*].
- Het gebruik van niet-gefractioneerde (klassieke) heparines is beperkt tot acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie). Heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH's) worden gebruikt bij de andere indicaties, waarvoor ze een betere risico-batenverhouding hebben.
- De plaats van danaparoïde, fondaparinux en bivaluridine is beperkt tot acute situaties of bij patiënten waarbij de gangbare therapie niet geschikt is (zie *rubriek "Indicaties" in de respectievelijke subhoofdstukken*).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van anticoagulantia dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- In geval van nierinsufficiëntie en een laag lichaamsgewicht, wat vaker voorkomt bij ouderen, zijn bijzondere voorzorgen nodig wegens een verhoogd risico op bloedingen (bv. dosisaanpassing en controle van de nierfunctie).
- De HAS-BLED-score kan worden gebruikt om het potentiële bloedingsrisico met anticoagulantia te beoordelen. Een score van 3-4 vormt geen contra-indicatie voor het gebruik van anticoagulantia, maar vereist bijzondere aandacht.

2.1.2.1. Orale anticoagulantia

2.1.2.1.1. Vitamine K-antagonisten

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

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*
- Bij mechanische hartklepprothesen[26] en matig ernstige tot ernstige mitraalstenose met indicatie voor anticoagulatie[27] zijn DOAC's gecontra-indiceerd en blijven vitamine K-antagonisten de enige optie. In

afwezigheid van gegevens over de werkzaamheid van DOAC's in de eerste 3 maanden na plaatsing van een bioprosthetische klep, zijn ook dan vitamine K-antagonisten de beste optie. Ook voor de behandeling van trombotische events of de preventie van recidieven ervan bij patiënten met antifosfolipidensyndroom zijn ze de enige optie [*zie Folia januari 2020*].[26 37]

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van trombo-embolische aandoeningen, zoals bij diepe veneuze trombose en longembool, aansluitend op de initiële behandeling met heparine.
- Hartklepprothesen.
- Voorkamerfibrillatie: in primaire en secundaire preventie (na doorgemaakt TIA of CVA).

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: **vitamine K-antagonisten zijn gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester (teratogeen effect en risico op spontane abortus) en op het einde van de zwangerschap (verhoogd risico van bloedingen bij de moeder en de pasgeborene).** Voor de meeste indicaties heeft overschakelen naar heparines met laag moleculair gewicht de voorkeur, maar als tromboprofylaxe bij vrouwen met kunsthartkleppen zijn deze onvoldoende onderzocht. Op strikte indicatie (vrouwen met kunsthartkleppen) kunnen vitamine K-antagonisten gedurende de hele zwangerschap voortgezet worden; volgens sommige bronnen gaat de voorkeur dan uit naar acenocoumarol.
- Borstvoeding: deze preparaten kunnen worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van vitamine K-antagonisten dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek*

"Plaatsbepaling"). *Zie ook 2.1.2.*.

- Voor de preventie van trombo-embolische events bij voorkamerfibrillatie gaat de voorkeur vaak uit naar directe orale anticoagulantia (DOAC's), ook bij oudere patiënten (*zie 2.1.2.* > rubriek "Plaatsbepaling"). Echter, bij patiënten die reeds anticoagulantia gebruiken en die goed gecontroleerd zijn met een vitamine K-antagonist, blijft een systematische overstap op een DOAC toch af te raden wegens een verhoogd risico op bloedingen.[38]
- Vitamine K-antagonisten zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Bij oudere patiënten, die gevoeliger zijn voor vitamine K-antagonisten, is het vaak moeilijker om een stabiele INR te bekomen. Het is belangrijk om meer voorzorgsmaatregelen te nemen met het oog op interacties met andere geneesmiddelen (zie Tabel 2a. INVLOED VAN GENEESMIDDELEN OP HET EFFECT VAN DE VITAMINE K-ANTAGONISTEN) en lagere doses te gebruiken bij het opstarten van de behandeling.
- Bij patiënten ouder dan 75 jaar is het raadzaam om de nierfunctie te controleren vóór het starten van de behandeling en met regelmatige tussenpozen.
- Bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen, die worden behandeld met een oraal anticoagulans, worden soms PPI's voorgesteld. Deze indicatie staat niet in de SKP's van PPI's.
- Bij ouderen die vitamine K-antagonisten gebruiken, is de aanpak van bloedingen dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van vitamine K-antagonisten met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Bepaalde geneesmiddelen kunnen het anticoagulerend effect van de vitamine K-antagonisten beïnvloeden door farmacodynamische of farmacokinetische mechanismen (dit laatste vooral door invloed op hun afbraak). Ook met sommige middelen op basis van planten en voedingsmiddelen wordt een interactie vermoed, maar hierover bestaat veel minder duidelijkheid.
- De farmacodynamische interacties gelden voor de drie beschikbare vitamine K-antagonisten. De farmacokinetische interacties gelden zeker voor warfarine, dat best bestudeerd is, maar waarschijnlijk ook voor acenocoumarol en fenprocoumon.
- De voornaamste interacties worden vermeld in *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*
- Bij associëren van eender welk geneesmiddel is voorzichtigheid geboden. Meer frequente meting van de INR nodig, zeker bij associëren van een geneesmiddel vermeld in *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*
- De vitamine K-antagonisten zijn substraten van CYP2C9; warfarine is daarnaast ook een substraat van CYP1A2 en van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

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

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

TOENAME OF DALING VAN HET EFFECT Werd beschreven met volgende middelen en *klassen*: • Fenytoïne • *Middelen bij chronische hepatitis C* (zie *www.hep-druginteractions.org*) • *Middelen tegen retrovirussen (HIV)* (zie *www.hiv-druginteractions.org*) en de associatie nirmatrelvir + ritonavir
TOENAME VAN HET EFFECT Werd beschreven met volgende middelen en *klassen*:

- Acetylsalicylzuur
- Amiodaron
- *Androgenen en anabole steroïden*
- *Antibiotica*
- *Andere antitrombotica (antiaggregantia, anticoagulantia, trombolytica)*
- Capecitabine
- *Cefalosporines (vooral cefazoline)*
- Cimetidine
- *Corticosteroïden (vooral bij systemisch gebruik van hoge doses)*
- Co-trimoxazol
- Deferasirox
- Disulfiram
- *Fibraten*
- Fluconazol
- Fluorouracil
- Itraconazol
- Leflunomide
- Levothyroxine
- Metronidazol (wellicht ook met ornidazol)
- Miconazol (alle toedieningsvormen)
- Noscapine
- *NSAID's*
- Omega-3-vetzuren (vooral hoge doses)
- Orlistat
- Piroxicam
- Propafenon
- *SSRI's en SNRI's*
- *Statines (vooral rosuvastatine)*
- Sulfamethoxazol
- Tamoxifen
- Tegafur
- Tibolon
- Voriconazol
- Vortioxetine

DALING VAN HET EFFECT
Werd beschreven met volgende middelen:

- Aprepitant
- Azathioprine
- Bosentan
- Carbamazepine
- Colestyramine
- Enzalutamide
- Fenobarbital
- Flucloxacilline
- Fosaprepitant
- Letermovir
- Mercaptopurine
- Primidon
- Propylthiouracil

- Rifampicine (mogelijk ook met rifabutine, rifamycine en rifaximine)
- Sigarettenrook
- Sint-janskruid
- Teriflunomide
- Thiamazol
- Vitamine K

Bijzondere voorzorgen

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

Posologie

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

2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's)

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

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*.
- Rivaroxaban in een lage dosis, geassocieerd aan acetylsalicylzuur, heeft als indicatie in de SKP de secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met coronaire hartziekte en/of perifeer arterieel vaatlijden. De risico-batenverhouding in deze indicatie is echter onduidelijk: de winst op vlak van cardiovasculaire morbiditeit is ongeveer even groot als de toename van het bloedingsrisico [*zie Folia mei 2020*].[39]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Apixaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembool bij majeure orthopedische chirurgie (heup- of knieprothese);
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF);
    - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
- Dabigatran:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van DVT en longembool bij majeure orthopedische chirurgie;
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
    - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
  - Bij kinderen:
    - behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie (VTE).
- Edoxaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
    - behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool.
- Rivaroxaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van DVT en longembool bij majeure orthopedische chirurgie;
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
    - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
    - Lage dosis (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*):
      - preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico op ischemische voorvallen (steeds in associatie met acetylsalicylzuur)
      - preventie van atherotrombotische complicaties na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers (steeds in associatie met 1 of meerdere antiaggregantia)
  - Bij kinderen:
    - behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie (VTE).

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Mechanische kunstkleppen; gedurende de eerste 3 maanden na plaatsing van een bioprosthetische klep.

- Matig ernstige tot ernstige mitraalstenose
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose gepaard met antifosfolipidensyndroom, wordt afgeraden wegens hoger risico van recidieftrombose dan met vitamine K-antagonisten [*zie Folia januari 2020*].
- Leverlijden met coagulopathie (SKP). Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt rivaroxaban als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose (evenwel enkel bij matig ernstige en ernstige cirrose) beoordeeld.
- Dabigatran: ook ernstige nierinsufficiëntie: bij volwassenen eGFR < 30 ml/min/1,73m^2 ; bij kinderen: eGFR < 50 ml/min/1,73m^2 .

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: 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). Veiligheidshalve wordt het gebruik ervan tijdens de zwangerschap ontraden in al onze bronnen; omschakelen naar LMWH's, indien mogelijk reeds voor het begin van de zwangerschap, heeft volgens hen de voorkeur.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van directe anticoagulantia dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*) en *zie ook 2.1.2.*).
- Directe orale anticoagulantia zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Het risico op bloedingen neemt toe met de leeftijd, maar ook door de aanwezigheid van nierinsufficiëntie en een laag lichaamsgewicht (<60 kg), dus in deze populatie is extra voorzichtigheid aangewezen.
- Het is raadzaam de dosis aan te passen op basis van de nierfunctie, de leeftijd en soms ook het lichaamsgewicht of de gelijktijdige behandelingen, dit verschilt per product.
- Bij patiënten ouder dan 75 jaar is het raadzaam om de nierfunctie te controleren vóór het starten van de behandeling en met regelmatige tussenpozen.
- Bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen, die worden behandeld met een oraal anticoagulans, worden soms PPI's voorgesteld. Deze indicatie staat niet in de SKP's van PPI's.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

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

- Apixaban is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Edoxaban is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Rivaroxaban is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Vanwege hun korte werkingsduur kan zelfs een korte onderbreking (⩾1 dag) van de DOAC's hun werkzaamheid aanzienlijk verminderen en het risico op vroegtijdig overlijden, CVA, TIA of embolie vergroten. Daarom is het belangrijk om vergeten doses te voorkomen en ervoor te zorgen dat de medicatie regelmatig wordt ingenomen, bijvoorbeeld met behulp van een pillendoosje of een medicatiedagboek.[40]
- De nierfunctie controleren voor de start van de behandeling en op regelmatige tijdstippen bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij elk vermoeden van vermindering van de nierfunctie, ongeacht de leeftijd van de patiënt.
- Dosisaanpassing wordt aanbevolen in functie van nierfunctie, leeftijd en soms ook lichaamsgewicht of comedicatie; dit verschilt volgens product. Dosisverlaging buiten deze criteria dient vermeden te worden omwille van het risico op onderbehandeling [*zie Folia december 2017* en *Folia juni 2020*].
- Bij de overgang van heparines met laag moleculair gewicht naar DOAC's moet de heparine onmiddellijk gestopt worden (geen overlapperiode).
- Bij ernstige bloeding kunnen in het ziekenhuis vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegediend worden. Als antidotum voor dabigatran wordt idarucizumab, een monoklonaal antilichaam, gebruikt (*zie 20.1.1.4. en Folia mei 2016*). Als antidotum voor apixaban en rivaroxaban wordt andexanet alfa, een recombinante en geïnactiveerde stollingsfactor Xa, gebruikt (*zie 20.1.1.5.*). Superioriteit van deze specifieke antidota ten opzichte van concentraten van stollingsfactoren is niet aangetoond.
- Monitoring van het effect van de anticoagulerende behandeling (bepaling van anti-Xa activiteit) is mogelijk, maar routine monitoring is volgens de richtlijnen niet noodzakelijk. De kostprijs is veel hoger dan een INR-bepaling en terugbetaling is in België slechts voorzien in bepaalde situaties.
- Dabigatran:
  - voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemisch hartlijden;
  - voor een goede opname van het geneesmiddel en ter preventie van slokdarmletsels, moeten de capsules in hun geheel ingenomen worden met voldoende water;
  - bij kinderen van 8 tot 12 jaar kunnen zowel de capsules als het granulaat worden gebruikt; wegens verschillen in biologische beschikbaarheid is de posologie voor beide vormen niet dezelfde: het is aangewezen de respectievelijke SKP's te raadplegen voor de correcte posologie, zeker bij overschakelen tussen beide vormen.
- Rivaroxaban innemen samen met voedsel, zeker bij dosissen ⩾ 15 mg, om een hogere biologische beschikbaarheid te bekomen.

2.1.2.2. Parenterale anticoagulantia

2.1.2.2.1. Heparines

2.1.2.2.1.1. Niet-gefractioneerde heparines

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*
- Het gebruik van niet-gefractioneerde (klassieke) heparines is beperkt tot acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie). Ze hebben het voordeel dat hun effect snel reversibel is en dat ze niet via de nier uitgescheiden worden.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT): frequent (ook in de weken na stoppen van de behandeling), met als mogelijke gevolgen trombose en in mindere mate bloeding en in zeer zeldzame gevallen huidnecrose.
- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7.*).
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: allergische reacties; bij langdurig gebruik: osteoporose en reversibele alopecie.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van niet-gefractioneerde heparines dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"* en *zie ook 2.1.2.*).
- In geval van nierinsufficiëntie en een laag lichaamsgewicht, wat vaker voorkomt bij ouderen, zijn bijzondere voorzorgen nodig wegens een verhoogd risico op bloedingen (bv. dosisaanpassing en controle van de nierfunctie).
- Er is geen enkel geneesmiddel opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*

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

2.1.2.2.1.2. Heparines met laag moleculair gewicht

Heparines met laag moleculair gewicht hebben een lange halfwaardetijd en een hoge biologische beschikbaarheid.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*
- Heparines met laag moleculair gewicht worden in bepaalde gevallen gebruikt ter vervanging van vitamine K-antagonisten tijdens de zwangerschap (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *2.1.2.1.1.*) en perioperatief bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico en hoog risico van trombose ('*bridging*', zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *2.1.*).[33]
- Bij gebrek aan direct vergelijkende studies zijn er geen bewijzen van verschil in werkzaamheid en ongewenste effecten tussen de diverse moleculen binnen deze groep.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Actieve of recente bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Toediening van therapeutische doses binnen de 24u en profylactische doses binnen de 12u voor (epi)durale of spinale procedures (verdoving, punctie).
- Trombocytopenie en antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT).
- Nadroparine: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT): frequent, maar geringer risico dan met niet-gefractioneerde heparines met als mogelijke gevolgen trombose en in mindere mate bloeding; ook gevallen van trombocytose werden gemeld.
- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7.*).
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: allergische reacties; bij langdurig gebruik (bv. zwangerschap): osteoporose en reversibele alopecie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Heparines met laag moleculair gewicht worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Indien mogelijk wordt de heparinebehandeling 12-24u voor de bevalling

onderbroken wegens het risico van maternale bloeding (postpartumbloedingen, maar ook risico van epiduraal hematoom bij epidurale verdoving).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van heparines met laag moleculair gewicht dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek Plaatsbepaling"* en *zie ook 2.1.2.*).
- In geval van nierinsufficiëntie en een laag lichaamsgewicht, wat vaker voorkomt bij ouderen, zijn bijzondere voorzorgen nodig wegens een verhoogd risico op bloedingen (bv. dosisaanpassing en controle van de nierfunctie).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

Posologie

- Toediening: heparines met laag moleculair gewicht worden subcutaan toegediend en vereisen meestal geen monitoring. Ze kunnen worden toegediend door een zorgverlener of door de patiënt zelf, rekening houdend met bepaalde instructies:
  - De luchtbel die voor de injectie in de spuit aanwezig is, mag niet worden verwijderd;
  - De injectie wordt afwisselend rechts of links gegeven in de anterolaterale of posterolaterale buikwand;
  - De naald wordt over haar volle lengte verticaal ingebracht in een huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt gehouden;
  - Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing vereist.
- De concentraties van de heparines met laag moleculair gewicht in de verschillende specialiteiten worden hieronder uitgedrukt in eenheden anti-factor Xa-activiteit (IE anti-Xa).
- De dosering die bij elk product wordt gegeven, is deze voor de behandeling van diepe veneuze trombose en longembool, en voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij laagrisicopatiënten. Bij

uitgesproken risico van veneuze trombo-embolie is de dosis hoger. Er bestaat geen eensgezindheid of bij chirurgische ingrepen de eerste dosis vóór of na de ingreep moet toegediend worden.

- Behandelingsduur:
  - LMWH's worden doorgaans enkel gebruikt in de opstartfase van een behandeling van diepe veneuze trombose.
  - Overschakelen naar de DOAC's dabigatran of edoxaban gebeurt na minstens 5 dagen behandeling met LMWH's (apixaban en rivaroxaban kunnen meteen opgestart worden zonder voorafgaande LMWH-toediening.
  - Indien de behandeling van diepe veneuze trombose met vitamine K-antagonisten zal worden voortgezet, worden beide geneesmiddelen gelijktijdig opgestart en de LMWH's gestaakt wanneer een therapeutische INR bereikt is.

2.1.2.2.1.3. Heparinoïden

Danaparoïde is een heparinoïd met laag moleculair gewicht.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van danaparoïde tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Ondanks de beperkte ervaring wordt het in onze bronnen evenwel als veilig beschouwd.
- Borstvoeding: het gebruik van danaparoïde tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig, hoewel de beschikbare gegevens beperkt zijn.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

bloedingsrisico.

2.1.2.2.2. Bivalirudine

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*
- Bivalirudine inhibeert rechtstreeks trombine.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bivalirudine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het gebruik van bivalirudine tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig. Onze bronnen raden aan om na de toediening van bivalirudine 3 uur te wachten met het geven van borstvoeding.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

2.1.2.2.3. Fondaparinux

Fondaparinux is een synthetische, specifieke inhibitor van factor Xa.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van diepe veneuze trombose en longembool bij majeure orthopedische chirurgie en bij hoogrisicopatiënten na abdominale chirurgie en bij langdurige immobilisatie.
- Acuut coronair syndroom (instabiele angor en myocardinfarct).

- Acute symptomatische en uitgebreide oppervlakkige veneuze trombose van de onderste ledematen.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Bacteriële endocarditis.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van fondaparinux tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Ondanks de beperkte ervaring wordt het in de meeste van onze bronnen evenwel als veilig beschouwd, hoewel sommigen het gebruik van LMWH's, waar mogelijk, verkiezen.
- Borstvoeding: het gebruik van fondaparinux tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

2.1.2.2.4. Proteïne C

Proteïne C is een derivaat van humaan plasma.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypercoagulabiliteit door een aangeboren tekort aan proteïne C.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van proteïne C tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van de SKP).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van proteïne C tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van de SKP).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van proteïne C met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de

serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

2.1.2.2.5. Antitrombine

Antitrombine is een derivaat van humaan plasma.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van antitrombine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Een onbehandelde antitrombine-deficiëntie is echter geassocieerd met een hoog risico van zwangerschapscomplicaties.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van antitrombine tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

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

2.1.3. Trombolytica

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Alteplase: acuut myocardinfarct, longembool, ischemisch cerebrovasculair accident.
- Tenecteplase (10000 eenheden): acuut myocardinfarct.
- Tenecteplase (5000 eenheden): acute ischemische beroerte.
- Urokinase: longembool, arteriële of veneuze trombose.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: 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: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

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

2.1.4. Andere antitrombotica

Caplacizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaamfragment (*nanobody*) dat bindt aan de von Willebrand factor en zo de bloedplaatjesaggregatie bij verworven trombotische trombocytopenische purpura tegengaat.
Defibrotide is een mengsel van oligonucleotiden verkregen uit intestinale mucosa van varkens.
rADAMTS13 is een enzymvervangingstherapie die de activiteit van de von Willebrand-factor reguleert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Caplacizumab: behandeling van volwassenen en jongeren van 12 jaar of ouder (met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg) die een episode van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) doormaken.
- Defibrotide: behandeling van ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte bij hematopoëtische stamceltransplantatie.
- rADAMTS13: behandeling van ADAMTS13-deficiëntie bij kinderen en volwassenen met congenitale trombotische trombocytopenische purpura.

Contra-indicaties

- Defibrotide: gelijktijdig gebruik van trombolytica.

Ongewenste effecten

- Caplacizumab: bloedingen, hoofdpijn, urticaria, vermoeidheid, koorts.
- Defibrotide: bloeding, hypotensie, braken.
- rADAMTS13: hoofdpijn, migraine, misselijkheid, duizeligheid, infecties van de bovenste luchtwegen.

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 periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Defibrotide: volgens de SKP moet een adequate anticonceptie voorzien worden bij gebruikers van defibrotide en hun partners tijdens en tot 1 week na de behandeling.

Interacties

- Caplacizumab: verhoogd risico van bloeding bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia, hoge doses heparine of antiaggregantia.
- Defibrotide: verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij

associëren met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

2.2. Antihemorragica

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

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

Andere producten die gebruikt worden in het kader van bloedingen zijn de volgende.
- Protamine: antidotum van de heparines (*zie 2.1.2.2.1. en 20.1.1.2.*).
- Vitamine K: antidotum van de vitamine K-antagonisten (*zie 2.1.2.1.1. en 14.2.1.4.*).
- Idarucizumab: monoklonaal antilichaam gebruikt als antidotum voor dabigatran (*zie 20.1.1.4. en Folia mei 2016*).
- Andexanet alfa: een recombinante en geïnactiveerde stollingsfactor Xa, gebruikt als antidotum voor apixaban en rivaroxaban (*zie 20.1.1.5.*).
- Desmopressine (*zie 5.6.2.*), een analoog van het antidiuretisch hormoon: antihemorragicum bij plaatjesdisfunctie, bij lichte vormen van hemofilie A (de klassieke hemofilie) en bij de ziekte van von Willebrand, dikwijls samen met een antifibrinolyticum. Daarenboven wordt het gebruikt als hemostaticum bij cirrotische en uremische patiënten en na cardiopulmonale chirurgie.
- Somatostatine (*zie 5.6.4.*): behandeling van gastro-intestinale bloedingen secundair aan ulcus of erosieve gastritis.

2.2.1. Stollingsfactoren en monoklonale antilichamen

De biosynthetische stollingsfactoren VII, VIII en IX worden respectievelijk eptacog alfa, octocog alfa en nonacog alfa genoemd. Damoctocog alfa pegol, efanesoctocog alfa, efmoroctocog alfa, lonoctocog alfa, moroctocog alfa, simoctocog alfa en turoctocog alfa zijn biosynthetische analogen van factor VIII. Albutrepenonacog alfa, eftrenonacog alfa, nonacog bèta pegol en nonacog gamma zijn biosynthetische analogen van factor IX.
Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geactiveerde factor IX en factor X bindt ter compensatie van het factor VIII-tekort bij hemofilie A. Het bootst de werking van factor VIII na.
Marstacimab is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de "tissue factor pathway inhibitor (TFPI)". Marstacimab wordt gebruikt bij patiënten met hemofilie A of B.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en profylaxe van bloedingen ten gevolge van aangeboren gebrek aan stollingsfactoren of (voor sommige producten) ten gevolge van verworven gebrek aan stollingsfactoren.
- Geactiveerde stollingsfactor VII (eptacog alfa): ook ernstige postpartumbloeding, wanneer uterotonica onvoldoende zijn om hemostase te bekomen.

Contra-indicaties

- Factor IX: diffuse intravasale stolling (DIS).
- Protrombinecomplexconcentraat: angor, antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.
- Geactiveerde stollingsfactoren: diffuse intravasale stolling (DIS); ernstige leveraandoeningen; myocardinfarct, acute trombose en/of embolie.

Ongewenste effecten

- Risico van overgevoeligheidsreacties die ernstig kunnen zijn.
- Risico van overdracht van infecties kan niet helemaal worden uitgesloten met de bloedderivaten.
- Vorming van neutraliserende antilichamen.
- Damoctocog alfa, rurioctocog alfa: hoofdpijn.

- Efanesoctocog alfa: hoofdpijn en artralgie.
- Emicizumab: gewrichtspijnen, hoofdpijn, diarree, spierpijn en koorts; trombotische microangiopathie en trombo-embolie.
- Marstacimab: injectieplaatsreacties, hoofdpijn en hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Emicizumab: volgens de SKP moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie krijgen tot 6 maanden na het stoppen van emicizumab.
- Marstacimab: volgens de SKP moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie krijgen tot 1 maand na het stoppen van marstacimab.

2.2.2. Antifibrinolytica

Plaatsbepaling

- Bij gebruik van antifibrinolytica ter preventie van bloedingen gebeurt de indicatiestelling bij de individuele patiënt na grondig afwegen van verwachte voordelen (daling van het bloedingsrisico) en nadelen (tromboserisico).
- De risico-batenverhouding van intraveneus tranexaminezuur bij acuut bloedverlies is onzeker en is afhankelijk van de oorzaak van het bloedverlies.[41] Bij postpartumbloeding[42] en traumatische hersenletsels[43] is de evidentie voor een gunstig effect het grootst; bij gastro-intestinale bloeding is de risico-batenverhouding negatief.[44]
- Na heelkunde tonen studiegegevens een significante afname van het aantal majeure bloedingen en bloedingscomplicaties na profylactische toediening van intraveneus tranexaminezuur, zonder toename van het tromboserisico.[45 46]
- Bij menorragie vermindert tranexaminezuur per os significant het bloedverlies ten opzichte van placebo, zonder duidelijke toename van ongewenste effecten; de plaats ten opzichte van hormonale behandelingen is minder duidelijk.[47]
- Continue toediening is niet onderbouwd.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Tranexaminezuur: menorragieën (bv. ten gevolge van een koper-IUD), bepaalde types chirurgie (NKO, gynaecologisch, urologisch, thoraco-abdominaal, tandheelkunde).
- Aprotinine: preventie van bloedingen tijdens een coronaire bypass bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

Contra-indicaties

- Arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Antecedenten van convulsies.
- Tranexaminezuur: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Arteriële of veneuze trombose op elke locatie.
- Tranexaminezuur:
  - gastro-intestinale stoornissen
  - allergische dermatitis, overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie)
  - acuut nierfalen
  - zelden: visusstoornissen (waaronder gewijzigd kleurenzicht).
- Aprotinine:

- anafylactische shock
- acuut nierfalen en verslechtering van bestaand nierlijden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Tranexaminezuur: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van tranexaminezuur tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar), zeker in het eerste trimester. Gegevens over blootstelling in het tweede en derde trimester zijn geruststellend en in sommige bronnen wordt tranexaminezuur beschouwd als veilig te gebruiken tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.
  - Aprotinine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van aprotinine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Tranexaminezuur: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van tranexaminezuur tijdens de periode van borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Aprotinine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van aprotinine tijdens de periode van borstvoeding (geen informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Het gebruik van antifibrinolytica is voorbehouden voor bijzondere situaties en in een ziekenhuisomgeving. Het gebruik gaat gepaard met een verhoogd risico op trombo-embolische events en dat risico neemt toe met de leeftijd.

Interacties

- Verhoogd risico van trombose bij associatie met geneesmiddelen die het trombo-embolisch risico verhogen (bv. oestrogenen).
- Bij bloeding ter hoogte van de urinewegen is er risico van het ontstaan van trombus met occlusie.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico van trombose.
- Bij bloeding ter hoogte van de urinewegen is er risico van het ontstaan van trombus met occlusie.

2.2.3. Etamsylaat

Plaatsbepaling

- Het gebruik van etamsylaat, een aspecifiek hemostaticum, is grotendeels verlaten. Er is weinig evidentie uit kwaliteitsvolle studies voor het gebruik ervan bij bepaalde procedures of bij menorragie.[48]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van bloeding na tandextractie, amygdalectomie en transurethrale resectie van de prostaat.
- Preventie en behandeling van menorragie (al dan niet na plaatsing van IUD).

Contra-indicaties

- Astma.
- Veneuze trombo-embolie, verhoogd aantal bloedplaatjes.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last.
- Hoofdpijn.

- Rash.
- Hyperthermie.
- Asthenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van etamsylaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van etamsylaat tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

2.2.4. Lokale preparaten

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bevordering van de hemostase en de wondheling bij chirurgische ingrepen.

Ongewenste effecten

- Risico van overdracht van infecties met de bloedderivaten.

2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming

2.3.1. Middelen bij anemie

Anemie kan ontstaan door een verminderde aanmaak of een verhoogde afbraak van erytrocyten, of door bloedverlies.
IJzer (*zie 14.1.1.*) is noodzakelijk voor de synthese van hemoglobine en wordt gebruikt bij ferriprieve anemie.
Vitamine B_{12} (*zie 14.2.2.5.*) en foliumzuur (*zie 14.2.2.6.*) zijn nodig voor de aanmaak van o.a. rode bloedcellen en worden gebruikt bij vitamine B_{12}-tekort of foliumzuurtekort, en bij pernicieuze anemie.

2.3.1.1. Epoëtines

- Erytropoëtine stimuleert de aanmaak van rode bloedcellen.
- Epoëtines (biosynthetische erytropoëtines) zijn identiek aan het humane erytropoëtine.
- Darbepoëtine en epoëtine bèta zijn analogen van erythropoëtine die minder frequent moeten worden toegediend dan erytropoëtine.

Epoëtine bèta is niet meer gecommercialiseerd sinds juni 2026.

Plaatsbepaling

- Vooraleer een behandeling met epoëtines te starten is het belangrijk andere oorzaken van anemie uit te sluiten of te corrigeren.[49 50 51]
- Bij symptomatische anemie door chronische nierziekte worden epoëtines, volgens de SKP, gebruikt om de nood voor bloedtransfusie te verminderen en/of de levenskwaliteit te verbeteren. Gezien het verhoogde risico van trombose en cardiovasculaire events met doses waarbij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl wordt nagestreefd, wordt de anemie doorgaans niet volledig gecorrigeerd (streefwaarde hemoglobineconcentratie 10-12 g/dl).[49 50]
- Bij symptomatische anemie ten gevolge van chemotherapie worden epoëtines, volgens de SKP eveneens gebruikt om de nood voor bloedtransfusie te verminderen en/of de levenskwaliteit te verbeteren. Toediening van epoëtines verbetert de overleving bij deze patiënten niet; bij bepaalde maligniteiten zijn er zelfs aanwijzingen dat ze leiden tot tumorprogressie en toename van de mortaliteit, zeker wanneer hogere hemoglobineconcentraties worden nagestreefd. Ook hier liggen de streefwaarden voor de hemoglobineconcentratie dus tussen 10 en 12 g/dl.[49 51]
- Voor- en nadelen (zie ook *rubriek "Ongewenste effecten"*) van de behandeling worden steeds individueel

afgewogen. De laagste dosis die de anemiesymptomen onder controle brengt wordt gezocht.[49 50 51]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anemie bij chronische nierinsufficiëntie.
- Anemie ten gevolge van chemotherapie.
- Autologe bloedtransfusie, anemie bij prematuren.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- *Pure red cell anemia* na behandeling met epoëtines.
- Niet-gecontroleerde hypertensie.

Ongewenste effecten

- Vermoeidheid, grieperige symptomen.
- Bot- en gewrichtspijnen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn.
- Hypertensie.
- Hyperkaliëmie.
- Veneuze en arteriële trombose (diepe veneuze trombose, myocardinfarct, CVA/TIA, trombose van de vasculaire toegang voor dialyse), vooral met doses waarbij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl wordt nagestreefd.
- Rash (zelden syndroom van Stevens-Johnson en Toxische Epidermale Necrolyse).
- Vermoeden van progressie van bepaalde maligniteiten en gedaalde overleving bij gebruik in het kader van anemie ten gevolge van chemotherapie, vooral met doses waarbij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl wordt nagestreefd.
- Zelden: *pure red cell anemia* bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: 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. Sommige bronnen raden wel aan alert te zijn voor trombose.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoede informatie beschikbaar).

2.3.1.2. Roxadustat

Hypoxie-induceerbare factor (HIF) stimuleert in geval van hypoxie de aanmaak van rode bloedcellen en hemoglobine. Het enzym propylhydroxylase komt tussen in de afbraak van HIF. Roxadustat inhibeert dit enzym, met als gewenst effect een stijging van HIF.

Plaatsbepaling

- Bij de behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierschade is de werkzaamheid van roxadustat vergelijkbaar met deze van de epoëtines.[52] Gebruik van roxadustat lijkt evenwel gepaard te gaan met een toename van de mortaliteit en van trombotische events en van infecties, waardoor de risico-batenbalans eerder nadelig lijkt [*zie Folia januari 2024*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierschade.

Contra-indicaties

- Derde trimester van de **zwangerschap, borstvoeding.**
- Soja- of pinda-allergie.

Ongewenste effecten

- Hypertensie.
- Hyperkaliëmie.
- Trombose van de vaattoegang voor dialyse, diepe veneuze trombose.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, convulsies.
- Sepsis.
- Perifeer oedeem.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Roxadustat is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (op basis van de SKP).
  - Effectieve anticonceptie moet gebruikt worden tijdens de behandeling en tot 1 week erna.
- Borstvoeding:
  - Roxadustat is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (op basis van de SKP).

Interacties

- Roxadustat moet minstens 1u na de toediening van fosfaatchelatoren of preparaten die calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten, worden ingenomen.
- Roxadustat is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Roxadustat is een inhibitor van OATP1B1 en kan op die manier de plasmaconcentraties (en ongewenste effecten) van de statines verhogen.

Bijzondere voorzorgen

- Het gebruik van roxadustat wordt afgeraden in geval van ernstige leverinsufficiëntie.

Toediening en posologie

- Het complexe doseringsschema (inname op 3 niet-opeenvolgende dagen per week), is gevoelig voor innamefouten.

2.3.1.3. Luspatercept

Luspatercept is een recombinant fusie-eiwit dat resulteert in erytroïde rijping.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde transfusie-afhankelijke gevallen van anemie veroorzaakt door een myelodysplastisch syndroom.
- Anemie bij bèta-thalassemie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn.
- Duizeligheid, hoofdpijn.
- Hypertensie.
- Trombo-embolie.

- Gastro-intestinale last.
- Infecties (van de urinewegen en de bovenste luchtwegen).
- Grieperige symptomen.
- Elektrolytenstoornissen.
- Perifeer oedeem.
- Hoest, dyspneu.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Luspatercept is gecontra-indiceerd tijdens de volledige duur van de zwangerschap.
  - Volgens de SKP moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 3 maanden na een behandeling met luspatercept.
- Borstvoeding:
  - Luspatercept is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. De SKP raadt het geven van borstvoeding af tijdens en tot 3 maanden na een behandeling met luspa-tercept.

2.3.2. Middelen bij trombocytopenie

Avatrombopag, eltrombopag en romiplostim zijn agonisten van de receptor voor trombopoëtine, een hormoon dat de bloedplaatjesproductie stimuleert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Immuun trombocytopenie, resistent tegen andere behandelingen (corticosteroïden, immunoglobulinen).
- Avatrombopag: ook ernstige trombocytopenie bij patiënten met een chronische leveraandoening ter voorbereiding van een invasieve procedure.
- Eltrombopag: ook trombocytopenie bij chronische hepatitis C, ernstige aplastische anemie die refractair is voor andere behandelingen.

Ongewenste effecten

- Verhoging van het trombocytenaantal, zelden trombo-embolie.
- Bloeding na stoppen van de toediening.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Avatrombopag: ook hoofdpijn, vermoeidheid.
- Eltrombopag: ook verhoging van de leverenzymen (reversibel), nausea, diarree, verminderde eetlust, rugpijn, hoofdpijn, hoest.
- Romiplostim: ook respiratoire infecties, hoofdpijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: 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: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Avatrombopag is een substraat van CYP3A4 en CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Eltrombopag: verminderde opname bij gelijktijdig gebruik van ijzer, magnesium, calcium of andere polyvalente kationen. Eltrombopag moet worden toegediend 2 uur vóór of 4 uur na de inname van antacida of melkproducten.

Bijzondere voorzorgen

- Eltrombopag:

- Een regelmatige controle van de ogen bij de patiënten is aanbevolen (SKP).
- Eltrombopag moet worden toegediend 2 uur vóór of 4 uur na de inname van antacida of melkproducten.

2.3.3. Middelen bij neutropenie en stamcelmobilisatie

Filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim en pegfilgrastim zijn granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). Plerixafor is een inhibitor van de adhesiemoleculen van stamcellen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- G-CSF factoren:
  - Verkorten van de duur van neutropenie en verminderen van de incidentie van febriele neutropenie bij patiënten die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten.
  - Filgrastim en lenograstim: ook verminderen van de duur van de neutropenie bij patiënten die een myelo-ablatieve behandeling gevolgd door een beenmergtransplantatie ondergaan en mobilisatie van stamcellen uit het perifere bloed.
  - Filgrastim: ook behandeling van congenitale of idiopathische neutropenie en van aanhoudende neutropenie bij patiënten met een HIV-infectie in ver gevorderd stadium.
- Plerixafor (steeds in associatie met G-CSF): stimuleren van mobilisatie van stamcellen uit het perifere bloed bij autologe beenmergtransplantatie.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Ongewenste effecten

- Spier- en skeletpijn, dysurie, hoofdpijn, trombocytopenie, anemie, longafwijkingen, hemoptoë.
- Zelden: overgevoeligheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - 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).
  - Volgens de SKP van plerixafor is het op basis van farmacodynamische eigenschappen aannemelijk dat plerixafor congenitale misvormingen veroorzaakt; vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt dan ook gevraagd effectieve contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Toediening en posologie

- Lipegfilgrastim en pegfilgrastim zijn langwerkende vormen van filgrastim en vereisen slechts één injectie per chemokuur.

2.3.4. Hydroxycarbamide

Plaatsbepaling

- Hydroxycarbamide wordt ook gebruikt als antitumoraal middel (*zie 13.1.2.4.*).
- Hydroxycarbamide heeft de indicatie in de SKP de preventie van pijnlijke vaso-occlusieve crisissen bij patiënten met symptomatische sikkelcelziekte. Gezien de onzekerheid over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn, moet het worden voorbehouden voor ernstige vormen van sikkelcelziekte [*zie Folia juli 2017*].[53]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van pijnlijke vaso-occlusieve crisissen bij symptomatische sikkelcelziekte (vanaf de leeftijd van 2 jaar).

Contra-indicaties

- Immunosuppressie.
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hematologische stoornissen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Dyspneu, zelden interstitiële longaantasting.
- Ulcera en andere stoornissen van huid en slijmvliezen.
- Risico van secundaire maligniteit kan niet uitgesloten worden.
- Oligospermie, azoöspermie (meestal reversibel) (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van hydroxycarbamide tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Volgens de SKP is hydroxycarbamide mogelijk genotoxisch en kan het een nadelig effect hebben op de vruchtbaarheid van de man. Mannen en vrouwen die zwanger kunnen worden, worden aanbevolen adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en 3 tot 6 maanden na de behandeling en de inname van hydroxycarbamide 3 tot 6 maanden vóór een zwangerschap te stoppen.
- Borstvoeding is een contra-indicatie.

Bijzondere voorzorgen

- Hydroxycarbamide is mogelijk genotoxisch en kan een nadelig effect hebben op de vruchtbaarheid van de man (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

Referentielijst

1. **Cloetens H. ; Borra V. ; Laermans J. ; Et al.**, *Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (inhoud urgentietrousse) (deel 2)*, ebpracticenet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn, 2022, www.worel.be
2. **BMJ Best Practice**, *Unstable angina>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000100/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-17)
3. **BMJ Best Practice**, *Transient ischaemic attack>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000090/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-16)
4. **Dolmans L.S. ; Hegeman L.F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Beroerte*, NHG, 2022, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/beroerte
5. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1078/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2014-01-15)
6. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-01-15)
7. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attack>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-stroke-or-transient-ischemic-attack#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op

2024-01-15)
8. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Coronary Artery Disease>Antiplatelets and Anticoagulants*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#GUID-DE764FE6-8B11-46D5-AE55-78F86672DA67 (geraadpleegd op 2024-01-15)
9. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes> P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F (geraadpleegd op 2024-01-16)
10. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000114/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-17)
11. **Dynamed**, *Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/aspirin-for-primary-prevention-of-cardiovascular-disease (geraadpleegd op 2024-06-17)
12. **Visseren Frank L J ; Mach François ; Smulders Yvo M ; Carballo David ; Koskinas Konstantinos C ; Bäck Maria ; Benetos Athanase ; Biffi Alessandro ; Boavida José-Manuel ; Capodanno Davide ; Cosyns Bernard ; Crawford Carolyn ; Davos Constantinos H ; Desormais Ileana ; Di Angelantonio Emanuele ; Franco Oscar H ; Halvorsen Sigrun ; Hobbs F D Richard ; Hollander Monika ; Jankowska Ewa A ; Michal Matthias ; Sacco Simona ; Sattar Naveed ; Tokgozoglu Lale ; Tonstad Serena ; Tsioufis Konstantinos P ; van Dis Ineke ; van Gelder Isabelle C ; Wanner Christoph ; Williams Bryan**, *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905
13. **BMJ Best Practice**, *Established atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/management-approach (geraadpleegd op 2024-01-22)
14. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Antiplatelet therapy>Comparative efficacy of antiplateletsor clopidogrel plus antiplatelets vs. anticoagulation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#ANTICOAGULATION_VS__CLOPIDOGREL_PLUS_ASPIRIN (geraadpleegd op 2024-06-17)
15. **Thomopoulos Costas ; Hitij Jana Brguljan ; De Backer Tine ; Gkaliagkousi Eugenia ; Kreutz Reinhold ; Lopez-Sublet Marilucy ; Marketou Maria ; Mihailidou Anastasia S ; Olszanecka Agnieszka ; Pechère-Bertschi Antoinette ; Pérez Mariana Paula ; Persu Alexandre ; Piani Federica ; Socrates Thenral ; Stolarz-Skrzypek Katarzyna ; Cífková Renata**, *Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women'.*, J Hypertens, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38690949
16. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention (geraadpleegd op 2024-01-16)
17. **NICE**, *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2023
18. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (geraadpleegd op 2024-03-18)
19. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
20. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-coronary-artery-disease (geraadpleegd op 2024-01-16)
21. **BMJ Best Practice**, *Non-ST-elevation myocardial infarction>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-17)
22. **Auwerda A. ; Bouma M. ; Bruins Slot M. ; Cohen M.**, *Acuut coronair syndroom (M80)*, NHG, 2025, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-coronair-syndroom
23. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes>P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)>Comparative efficacy among P2Y12 inhibitors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-

syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F (geraadpleegd op 2024-01-16)
24. **Mele Francesco ; Gendarini Claudia ; Pantoni Leonardo**, *The use of dual antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular events.*, Neurol Sci, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36114982
25. **Dynamed**, *Coronary Artery Disease (CAD)>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/coronary-artery-disease-cad#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-01-16)
26. **Dynamed**, *Prosthetic heart valves>Antithrombotic prophylaxis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/procedure/prosthetic-heart-valves#GUID-AB32138A-0F18-4776-8EF1-7A45E2C82ADB (geraadpleegd op 2024-06-06)
27. **Dynamed**, *Mitral stenosis>Management>Antithrombotic prophylaxis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/mitral-stenosis#TOPIC_ZGK_DYM_GYB (geraadpleegd op 2024-06-06)
28. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Direct Oral Coagulants (DOACs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#GUID-F9C9C4AB-08A1-4031-B232-F4051BDB0A17 (geraadpleegd op 2024-06-06)
29. **BMJ Best Practice**, *New-onset atrial fibrillation*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000087/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-04-08)
30. **Hindricks Gerhard ; Potpara Tatjana ; Dagres Nikolaos ; Arbelo Elena ; Bax Jeroen J ; Blomström-Lundqvist Carina ; Boriani Giuseppe ; Castella Manuel ; Dan Gheorghe-Andrei ; Dilaveris Polychronis E ; Fauchier Laurent ; Filippatos Gerasimos ; Kalman Jonathan M ; La Meir Mark ; Lane Deirdre A ; Lebeau Jean-Pierre ; Lettino Maddalena ; Lip Gregory Y H ; Pinto Fausto J ; Thomas G Neil ; Valgimigli Marco ; Van Gelder Isabelle C ; Van Putte Bart P ; Watkins Caroline L**, *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860505
31. **BMJ Best Practice**, *New-onset atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000087/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-16)
32. **BMJ Best Practice**, *Chronic atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-22)
33. **BMJ Best Practice**, *Venous thromboembolism prophylaxis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1087/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-06)
34. **Li M. ; Li J. ; Wang X. ; Hui X. ; Wang Q. ; Xie S. ; Yan P. ; Tian J. ; Li J. ; Xie P. ; Yang K. ; Yao L.**, *Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37057837
35. **Wang X. ; Ma Y. ; Hui X. ; Li M. ; Li J. ; Tian J. ; Wang Q. ; Yan P. ; Li J. ; Xie P. ; Yang K. ; Yao L.**, *Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37058421
36. **BMJ Best Practice**, *Deep vein thrombosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000112/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-22)
37. **BMJ Bes Practice**, *Antiphospholipid syndrome>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/469/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-06)
38. **Van der Linden L.**, *Continuer les antivitamines K ou passer aux anticoagulants oraux directs chez les personnes âgées fragiles présentant une fibrillation auriculaire?*, Minerva, 2024
39. **Khan Safi U ; Khan Muhammad Zia ; Asad Zain Ul Abideen ; Valavoor Shahul ; Khan Muhammad Usman ; Khan Muhammad Shahzeb ; Krupica Troy ; Alkhouli Mohamad ; Kaluski Edo**, *Efficacy and safety of low dose rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis.*, J Thromb Thrombolysis, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281069
40. **Rédaction Prescrire**, *Xaban ou dabigatran et ruptures de traitement de courte durée : thromboses parfois mortelles*, La Revue Prescrire, 2024

41. **Massimo Franchini ; Daniele Focosi ; Marco Zaffanello ; Pier Mannuccio Mannucci**, *Efficacy and safety of tranexamic acid in acute haemorrhage*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/384/bmj-2023-075720.full.pdf
42. **BMJ Best Practice**, *Postpartum heamorrhage>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000329/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-04)
43. **BMJ Best Practice**, *Mild traumatic brain injury>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000170/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-06-04)
44. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management>Recommendations>Full recommendations>Actively bleeding ulcer*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-06-04)
45. **Devereaux P.J. ; Marcucci Maura ; Painter Thomas W. ; Conen David ; Lomivorotov Vladimir ; Sessler Daniel I. ; Chan Matthew T.V. ; Borges Flavia K. ; Martínez-Zapata María J. ; Wang Chew-Yin ; Xavier Denis ; Ofori Sandra N. ; Wang Michael K. ; Efremov Sergey ; Landoni Giovanni ; Kleinlugtenbelt Ydo V. ; Szczeklik Wojciech ; Schmartz Denis ; Garg Amit X. ; Short Timothy G. ; Wittmann Maria ; Meyhoff Christian S. ; Amir Mohammed ; Torres David ; Patel Ameen ; Duceppe Emmanuelle ; Ruetzler Kurt ; Parlow Joel L. ; Tandon Vikas ; Fleischmann Edith ; Polanczyk Carisi A. ; Lamy Andre ; Astrakov Sergey V. ; Rao Mangala ; Wu William K.K. ; Bhatt Keyur ; de Nadal Miriam ; Likhvantsev Valery V. ; Paniagua Pilar ; Aguado Hector J. ; Whitlock Richard P. ; McGillion Michael H. ; Prystajecky Michael ; Vincent Jessica ; Eikelboom John ; Copland Ingrid ; Balasubramanian Kumar ; Turan Alparslan ; Bangdiwala Shrikant I. ; Stillo David ; Gross Peter L. ; Cafaro Teresa ; Alfonsi Pascal ; Roshanov Pavel S. ; Belley-Côté Emilie P. ; Spence Jessica ; Richards Toby ; VanHelder Tomas ; McIntyre William ; Guyatt Gordon ; Yusuf Salim ; Leslie Kate**, *Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201171|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2201171?articleTools=true
46. **Den Exter P.**, *Tranexaminezuur bij cardio-thoracale chirurgie*, Ge-Bu, 2024
47. **BMJ Best Practice**, *Abnormal uterine bleeding>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/658/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-04)
48. **Bofill Rodriguez Magdalena ; Dias Sofia ; Jordan Vanessa ; Lethaby Anne ; Lensen Sarah F ; Wise Michelle R ; Wilkinson Jack ; Brown Julie ; Farquhar Cindy**, *Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis.*, Cochrane Database Syst Rev, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35638592
49. **BMJ Best Practice**, *Anaemia of chronic disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/95/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-30)
50. **Dynamed**, *Anemia of chronic kidney disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/anemia-of-chronic-kidney-disease (geraadpleegd op 2024-05-30)
51. **Dynamed**, *Anemia of cancer>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/anemia-of-cancer (geraadpleegd op 2024-05-30)
52. **BMJ Best Practice**, *Chronic kidney disease>Emerging*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84/emergingtxs (geraadpleegd op 2025-11-14)
53. **BMJ Best Practice**, *Sickle cell anaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/100/management-approach (geraadpleegd op 2024-01-22)

3. Gastro-intestinaal stelsel

3.1. Maag- en duodenumpathologie
3.2. Spasmolytica
3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie
3.4. Anti-emetica
3.5. Laxativa
3.6. Antidiarreïca
3.7. Inflammatoir darmlijden
3.8. Anale pathologie

3.1. Maag- en duodenumpathologie

Plaatsbepaling

- Nader onderzoek is vereist bij klachten van de bovenste spijsvertering in combinatie met minstens één van de volgende symptomen, met name bij 55-plussers: ongewild gewichtsverlies, haematemesis, melaena, anemie, aanhoudend braken, moeite of pijn bij het slikken, aanhoudende retrosternale pijn.[1 2]
- Bij milde refluxsymptomen of dyspepsie hebben antacida een onderbouwde plaats.[3]
- Inhibitoren van de maagzuursecretie vormen de best onderbouwde behandeling van ulcus pepticum en refluxoesofagitis.[4 5]
- Als er een protonpompinhibitor (PPI) wordt gebruikt, moet de patiënt worden geïnformeerd over het grote risico van rebound reflux bij het stopzetten van de behandeling. Men kan reeds bij de start van een behandeling overleggen met de patiënt over een afbouwschema of gebruik *on demand* met een antacidum of PPI om de rebound-symptomen te beperken.[5]
- Ulcus pepticum en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (*zie 9.1.*)[6]
  - NSAID's liggen vaak aan de basis van maagulcera[7], vooral bij ouderen.[8]
  - Studies tonen aan dat het combineren van een PPI of misoprostol met NSAID's mogelijk de gastro-intestinale toxiciteit van het NSAID kan beperken, door het ontstaan van ulcera of ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding te verminderen.[8 9 10] Het effect op dyspepsie lijkt beperkt.[9] Deze maagbescherming is te overwegen bij opstarten van een behandeling met een NSAID bij risicopatiënten: personen > 65 jaar of met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie). Het risico neemt toe bij gelijktijdige inname van een corticosteroïd, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans, een anticoagulans, een SSRI [*zie Folia april 2024*], duloxetine, venlafaxine of vortioxetine.[11 12] Bij associatie met acetylsalicylzuur vermindert het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's en is maagbescherming eveneens te overwegen.[13 14]
- Ulcus pepticum en antitrombotische behandelingen
  - Bij hooggedoseerd acetylsalicylzuur is het risico op maagproblemen hetzelfde als bij gebruik van NSAID's. In dat geval hebben de PPI's ook een beschermend effect.[15 16]
  - Bij laaggedoseerd acetylsalicylzuur in het kader van verhoogd cardiovasculair risico (*zie 2.1.1.1.*) kan maagbescherming overwogen worden bij ouderen boven 80 jaar of personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn.[10]
  - In observationeel onderzoek bij patiënten met een hoog risico op gastro-intestinale bloedingen (*zie riskcalculator*) die DOAC's of vitamine K-antagonisten gebruikten, zag men een kleiner bloedingsrisico bij het gebruik van PPI's.[17 6] Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP's.

- Ulcus pepticum en *H. pylori*-infectie
  - Bij vele patiënten met maagulcus of duodenumulcus wordt *Helicobacter pylori (H. pylori)* aangetroffen.[7] Door *H. pylori* uit te roeien bij deze patiënten kan men recidieven voorkomen, en zo de noodzaak van een onderhoudsbehandeling met maagzuursecretie-inhibitoren vermijden.[18 19 20]
  - Eradicatie van *H. pylori* kan gebeuren door behandeling met een protonpompinhibitor (PPI) samen met antibacteriële middelen. Het toepassen van een onderhoudsbehandeling met maagzuursecretie-inhibitoren om recidieven te voorkomen na eradicatie van *H. pylori* is niet gebaseerd op studies.
  - Volgend behandelingsschema (quadritherapie) wordt aanbevolen door *BAPCOC 2022*.
    - Tweemaal per dag gedurende 10 dagen:
      - een PPI (esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg of rabeprazol 20 mg)
      - + amoxicilline 1 g
      - + metronidazol 500 mg
      - + clarithromycine 500 mg.
  - Alternatief voorgesteld door *BAPCOC 2022*, bijvoorbeeld bij overgevoeligheid voor penicillines: quadritherapie gedurende 10 dagen met een PPI (40 mg in 2 doses per dag) + bismut (1 680 mg in 4 doses per dag) + tetracycline (1 500 mg in 4 doses per dag) + metronidazol (1 500 mg in 4 doses per dag).
  - Ook sequentiële therapie wordt soms voorgesteld: hierbij wordt gedurende 10 dagen een PPI gegeven, gecombineerd gedurende 5 dagen met amoxicilline, en daarna gedurende de volgende 5 dagen met tweemaal per dag clarithromycine + metronidazol. Er lijkt voor de eradicatie van H. pylori geen verschil te zijn in werkzaamheid tussen quadritherapie en sequentiële therapie.[21]
  - Wegens de snel stijgende resistentie zijn chinolonen mogelijk niet effectief in de eradicatie van *H. pylori*.
  - Stoppen met roken verhoogt de slaagkans van eradicatie.[22]
  - Volgens BAPCOC is het belangrijk om de eradicatie van H. pylori te controleren (door middel van een ureumademtest of door het opsporen van antigenen in de stoelgang) minstens 4 weken na stopzetting van de combinatietherapie met een antibacterieel middel + PPI. Wordt het gebruik van PPI's verlengd, dan moet de inname minstens 2 weken voor de controle worden onderbroken.
  - De duur van de behandeling met PPI's na de eradicatie van *H. pylori*, is bij maagulcus doorgaans niet langer dan 8 weken, bij duodenumulcus niet langer dan 4 weken.[4]
  - Bij patiënten met verhoogd risico van ulcus die NSAID's moeten krijgen of laaggedoseerd acetylsalicylzuur, suggereren sommige studies dat voorafgaande eradicatie van *H. pylori* het risico van ulceratie vermindert.[23]
- Gastro-oesofageale refluxsymptomen en refluxoesofagitis
  - Er werd geen causaal verband aangetoond tussen de aanwezigheid van *H. pylori* en refluxoesofagitis. De kwestie van systematisch testen op *H. pylori* bij reflux en oesofagitis voordat een PPI wordt voorgeschreven, is omstreden. Sommige richtlijnen bevelen het aan, andere niet.[1 24]
  - De volgende (weinig onderbouwde) niet-medicamenteuze maatregelen worden in richtlijnen aanbevolen: gewicht verliezen, stoppen met roken, niet eten voor het slapengaan, hoofdeinde van het bed verhogen, op linkerzij slapen.[25]
  - De medicamenteuze aanpak van reflux verschilt naargelang de ernst van de klachten, en indien, een endoscopie uitgevoerd werd, naargelang de gevonden letsels.[25 26]
  - Bij weinig uitgesproken refluxsymptomen kan gebruik van antacida on demand, afhankelijk van de symptomen, volstaan.[3]
  - Bij meer uitgesproken klachten kunnen verschillende benaderingen worden voorgesteld: een *step-up*-methode (antacida; indien geen beterschap een PPI eerst in halve, dan in volle dosis), een *step-down*-methode (beginnen met een volle dosis PPI en bij beterschap een halve dosis) of een *step-in*-methode (intermitterend een PPI on demand). Er zijn geen klinische studies waarin die verschillende methoden worden vergeleken. De behandeling duurt 4 tot 8 weken. Daarna wordt de PPI stopgezet of

geleidelijk verminderd om het risico op rebound reflux te beperken. Bij recidief van klachten kan men opteren voor een PPI *on demand*. Als dit onvoldoende blijkt, zoekt men naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.[5]
    - Bij uitgesproken refluxklachten of endoscopische letsels wordt een behandeling gestart met een standaarddosis PPI gedurende 4 tot 8 weken.[5 3 26]
    - De werkzaamheid van gastroprokinetica bij reflux is niet aangetoond.[27]
    - Verschillende richtlijnen stellen na genezing van de oesofagitis een continue behandeling met PPI's in de laagst mogelijke dosis voor, afhankelijk van de symptomen.[3 28] Voor niet-erosieve vormen kan een poging tot geleidelijke stopzetting worden overwogen.
    - Sommige richtlijnen bevelen continue PPI-behandeling aan bij een Barrett-slokdarm.[29] Het beschermend effect op de ontwikkeling van maagkanker is onduidelijk.[30 29 31 32 26]
    - Het is nuttig de patiënt te informeren over het risico van rebound hyperaciditeit na stoppen of verminderen van de behandeling.
- Functionele dyspepsie
    - Er wordt gesproken van functionele dyspepsie bij hoge spijsverteringssymptomen zonder endoscopische letsels (of in afwezigheid van endoscopisch onderzoek bij personen jonger dan 50 jaar zonder alarmsymptomen): epigastrische pijn, een vroegtijdig verzadigingsgevoel, een vol gevoel na de maaltijd, oprispingen, misselijkheid of ongemak in de bovenbuik.[33 34 1]
    - Sommige geneesmiddelen kunnen dyspepsie veroorzaken, met name NSAID's, acetyl-salicylzuur, bisfosfonaten, nitraten, theofylline, antibiotica (vooral macroliden), calci-umantagonisten, geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen (fosfodiësterase type 5-inhibitoren), ijzer, antidepressiva, β-blokkers.[33]
    - Volgens verschillende richtlijnen kunnen de symptomen van functionele dyspepsie als volgt worden behandeld:
        - Eradicatie van *H. pylori* bij een positieve test, hoewel de meerwaarde hiervan bij functionele dyspepsie beperkt is.[3 26 33 34] Gegevens wijzen op een mogelijk beschermend effect op het ontstaan van maagzweren of maagkanker.[34 3]
        - Bij een negatieve test of als de behandeling niet aanslaat, de maagzuurgraad onderdrukken, ofwel stapsgewijs (antacida en dan een PPI), ofwel met een PPI-behandeling gedurende 4 weken.[3 26]
        - Bij recidief de laagste effectieve PPI-dosis zoeken of kiezen voor behandeling on demand.[3 26]
    - De evidentie voor de werkzaamheid van gastroprokinetica is zeer beperkt.[3 34]
    - Faalt de behandeling, dan stellen sommige richtlijnen een proefbehandeling met een tricyclisch antidepressivum voor (amitriptyline of nortriptyline, *off-label* gebruik).[3 34]
- Reflux bij zuigelingen
    - Reflux is een frequent voorkomende klacht bij zuigelingen.
    - Bij kinderen met lichte tot matige reflux (regurgitatie) zonder alarmsymptomen zoals een abnormale gewichtsevolutie is medicamenteuze behandeling niet geïndiceerd en kunnen de ouders worden gerustgesteld.[35 36]
    - Sommige PPI's hebben reflux bij zuigelingen als indicatie in de SKP. Voor kinderen met refluxziekte gepaard gaande met verontrustende symptomen (bv. abnormale gewichtsevolutie) of complicaties (bv. oesofagitis) stellen sommige richtlijnen een behandeling van 2 tot 4 weken voor. De gegevens over de werkzaamheid van antacida en PPI's zijn beperkt.[37 36]
- Gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap[28] [*zie Folia april 2017*].
    - Bij weinig uitgesproken symptomen zijn levensstijl- en dieetmaatregelen de eerste behandeling.
    - Bij meer uitgesproken klachten zijn antacida de veiligste keuze.
    - Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geruststellend.
    - Gastroprokinetica hebben geen plaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap. Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geruststellend. Omeprazol, esomeprazol en lansoprazol zijn het meest onderbouwd [*zie Folia april 2017*].
- Borstvoeding. Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding geruststellend. (Es)omeprazol en pantoprazol zijn het meest onderbouwd. Langdurig gebruik van aluminiumhoudende antacida kan leiden tot te hoge spiegels aluminium bij de zuigeling.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van ulcus pepticum, gastroduodenale reflux en functionele dyspepsie in het algemeen dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- NSAID's liggen vaak aan de basis van maagulcera, vooral bij ouderen. Het gebruik ervan moet zoveel mogelijk worden vermeden bij deze leeftijdsgroep.
- Voor de preventie van maagulcus en duodenaal ulcus geldt dat toevoeging van een PPI:
  - aanbevolen is bij 65-plussers die behandeld worden met NSAID's.
  - kan worden overwogen bij risicopersonen en bij 80-plussers die lage doses acetylsali-cylzuur gebruiken, zolang de ongewenste effecten van langdurig PPI-gebruik niet gro-ter zijn dan de verwachte gastro-intestinale voordelen.
- Functionele dyspepsie heeft niet zelden een medicamenteuze oorzaak bij ouderen (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Wat betreft de opsporing en eradicatie van *H. pylori* bij dyspepsie, is de risico-batenverhouding nog onzekerder dan bij jongere personen. Er zijn onvoldoende studies bij ouderen. Zij zijn kwetsbaarder voor ongewenste effecten en het risico op interacties tussen geneesmiddelen is ook groter omdat er vaak sprake is van polyfarmacie.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel op-genomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

3.1.1. Maagzuursecretie-inhibitoren

3.1.1.1. H_2-antihistaminica

Er zijn geen H_2-antihistaminica meer beschikbaar in België sinds 2019 [*zie Folia november 2019 en Folia november 2020*]. Cimetidine kan magistraal worden bereid (niet terugbetaald). Famotidine en cimetidine zijn beschikbaar in de buurlanden.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale reflux.
- Preventie van stressulcera na bepaalde heelkundige ingrepen en bij sommige ernstige aandoeningen.
- Preventie van ulcera bij toediening van NSAID's bij risicopatiënten.
- Dyspepsie, gastritis en refluxsymptomen zonder bekende etiologie.

Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid.
- Rebound reflux na plots stoppen van de behandeling (duurt minder lang dan bij de PPI's).
- Zelden: overgevoeligheidsreacties, verwardheid (vooral bij ouderen), interstitiële nefritis, gestoorde levertesten en hepatitis.

- Bij intraveneuze toediening ook bradycardie en hypotensie.

Interacties

- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, ijzer, bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren).

Bijzondere voorzorgen

- Bij chronisch gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.

3.1.1.2. Protonpompinhibitoren (PPI's)

Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*
- Studies melden geen verschil in werkzaamheid of veiligheid van gebruik tussen de PPI's. Het risico op interacties kan variëren (zie rubriek *"Interacties"*).[24 2 26]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Samen met antibiotica, eradicatie van *H. pylori* bij gastroduodenaal ulcus.
- Preventie van ulcera bij risicopatiënten die NSAID's gebruiken (*zie 3.1.*).
- Refluxsymptomen en refluxoesofagitis. Dyspepsie die niet op reflux berust, is geen indicatie.
- Syndroom van Zollinger-Ellison.

Contra-indicaties

- Op de website *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* worden lansoprazol, omeprazol, pantoprazol en rabeprazol als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- Nausea, diarree, hoofdpijn, rash, benigne fundic-gland poliepen.
- Rebound reflux na stoppen van de behandeling.
- Zelden: gastro-intestinale infecties (bv. *Clostridium difficile*) en verhoogd risico van reizigersdiarree, (soms ernstige) huidaandoeningen, interstitiële nefritis, hyponatriëmie (in het begin van de behandeling).
- Bij langdurig gebruik, nierinsufficiëntie [*zie Folia mei 2022*], osteoporose met verhoogd risico van fracturen, vitamine B_{12}-deficiëntie en hypomagnesiëmie [*zie Folia november 2016*].[38]
- Bij langdurig gebruik van PPI's suggereren sommige publicaties, zonder formeel bewijs van een causaal verband, een risico van overlijden, cardiovasculaire events[39] , maagkanker, diabetes, dementie[40 41 42 43 44] en darmkolonisatie met multiresistente kiemen [*zie Folia mei 2022*].
- Observationele gegevens bij kinderen suggereren een risico op fractuur, astma en infecties, inclusief ernstige infecties [*zie Folia mei 2022* en *Folia september 2024*].

Interacties

- Mogelijk vertraagde resorptie van sommige PPI's bij inname met voedsel. Er wordt algemeen aanbevolen een PPI in te nemen op een lege maag, maar of dit een positief effect heeft op de symptomen en het slijmvlies, is niet duidelijk [*zie Folia december 2023*].
- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, ijzer, levothyroxine, rilpivirine en bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren). In dat geval kan men overwegen om het gebruik van de PPI tijdelijk te stoppen.
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer het gebruikt wordt in hoge doses). Bij

gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat, wordt de PPI best tijdelijk gestopt.

- De protonpompinhibitoren (PPI's) zijn substraten van CYP2C19. Omeprazol en esomeprazol (de S-isomeer van omeprazol) zijn daarenboven inhibitoren van CYP2C19 en substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Lansoprazol en pantoprazol zijn daarenboven substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Omeprazol en esomeprazol (en in mindere mate lansoprazol) kunnen de omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet remmen, met daling van het antiaggregerend effect en verhoogd risico van cardiovasculaire events. Als het samen geven van clopidogrel met een PPI essentieel is, lijkt het voorzichtiger omeprazol en esomeprazol te vermijden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geruststellend. Omeprazol, esomeprazol en lansoprazol zijn het meest onderbouwd.
- Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding geruststellend. (Es)omeprazol en pantoprazol zijn het meest onderbouwd.

Oudere patiënten

- *Zie 3.1.*
- Men moet steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Oudere patiënten zijn bijzonder kwetsbaar voor de risico's van langdurig PPI-gebruik en voor de risico's van polyfarmacie, zoals een verhoogd risico op acute interstitiële nefritis (PPI's + NSAID's of β-lactam antibiotica…), een verhoogd risico op hyponatriëmie (PPI's + diuretica, SSRI's, SNRI's…).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel op-genomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Wanneer een langdurige PPI-behandeling wordt opgestart bij patiënten op levothyroxine, is opvolging van het TSH aangewezen.
- PPI's kunnen leverinsufficiëntie verergeren en leiden tot een verhoogde mortaliteit bij patiënten met leverlijden (zie ook rubriek *"Contra-indicaties"*).

3.1.1.3. Misoprostol

Misoprostol, een synthetisch analoog van prostaglandine E_1, inhibeert de maagzuursecretie en beschermt de maag-darmmucosa.

Plaatsbepaling

- Misoprostol heeft als indicatie in de SKP de preventie van NSAID-geïnduceerde ulcera bij mensen die risico lopen en de behandeling van ulcus pepticum.
- Misoprostol is in orale vorm ook beschikbaar als associatiepreparaat met diclofenac (*zie 9.1.1.6.*).
- Wegens zijn uterusstimulerend effect wordt misoprostol ook gebruikt bij postpartumbloeding[45] , ter uitlokking van abortus[46 47 48] en ter inductie van de arbeid.[49] Deze indicaties worden niet vermeld in de SKP van Cytotec®. Een specialiteit op basis van misoprostol, in een lagere sterkte dan Cytotec® en met als indicatie inductie van de arbeid, wordt besproken in *6.4.1.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van ulcera bij toediening van NSAID's bij risicopatiënten (*zie 9.1.*).
- Behandeling van ulcus pepticum.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap**.

Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash, duizeligheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Misoprostol is gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap, gezien het risico van abortus en het vermoeden van teratogeniteit (afwijkingen aan de ledematen en de craniale zenuwen).**
- Bij behandeling met misoprostol tijdens de periode van borstvoeding kan diarree optreden bij de zuigeling.

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.

3.1.2. Antacida

Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*.
- Met de antacida in de gebruikelijke doses wordt bij gastro-oesofageale refluxsymptomen en refluxoesofagitis een vermindering van de pijn gezien.[50]
- Antacida zijn geen behandeling voor ulcus pepticum.[2]
- Antacida kunnen ook gebruikt worden in het kader van een *step-up, step-down* methode, of als aanvullende behandeling bij het stoppen van PPI's na een behandeling voor ulceraties van oesofagus, maag of duodenum, maar de genezing wordt waarschijnlijk niet versneld (*zie ook 3.1.*).
- Het nut van associaties van antacida onderling is niet bewezen.
- De meerwaarde van toevoegen van alginaat ten opzichte van enkel een antacidum is niet bewezen.[24]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyspepsie, gastritis.
- Pyrosis, lichte of weinig frequente refluxsymptomen.
- Magaldraat: ulcus (maar zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- Associatie van calciumcarbonaat en magnesiumcarbonaat: hypercalciëmie, nefrolithiasis, hypofosfatemie.
- Voor de meeste antacida wordt in de SKP in de rubriek "Contra-indicaties" ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

Ongewenste effecten

- Natriumwaterstofcarbonaat: hypokaliëmie, alkalose, zoutretentie en oedeem, maaguitzetting en flatulentie door vorming van CO_2.
- Calciumcarbonaat: obstipatie, alkalose en hypercalciëmie.
- Magnesiumhydroxide: diarree, magnesiumretentie vooral bij nierinsufficiëntie.
- Algeldraat (aluminiumhydroxide): obstipatie en vorming in de darm van onoplosbaar aluminiumfosfaat, met risico van osteomalacie. Niettegenstaande de geringe resorptie kan bij nierinsufficiëntie toch accumulatie van aluminium optreden, met encefalopathie, osteodystrofie en anemie.
- Aluminiumhoudende middelen: hypofosfatemie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bij gebruik in normale doses gedurende een korte periode zijn geen nadelige effecten te verwachten. Langdurig gebruik of gebruik van hoge doses wordt afgeraden vanwege het risico van verhoogde calcium-, magnesium- of aluminiumconcentratie in het bloed.

Oudere patiënten

- Zie rubriek *"Oudere patiënten" 3.1.*.
- Preparaten die natriumwaterstofcarbonaat bevatten, moeten worden vermeden bij ouderen met arteriële hypertensie die een strikt zoutarm dieet moeten volgen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van de associatie calciumcarbonaat + magnesiumcarbonaat bete-kent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol en bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren) of door vorming van niet-resorbeerbare complexen (bv. verminderde resorptie van ijzer, thyroïdhormonen, tetracyclines en chinolonen). Een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.
- Natriumwaterstofcarbonaat: beïnvloeding van de urinaire excretie van andere geneesmiddelen en verhoogde kans op nierstenen door alkalinisatie van de urine.
- Aluminiumhoudende middelen: encefalopathie bij patiënten met nierinsufficiëntie bij associëren met citraat (aanwezig in veel bruistabletten) of ascorbinezuur.

Bijzondere voorzorgen

- De meeste SKP's adviseren om het antacidum 1 uur na de maaltijd in te nemen, aangezien de maag na de maaltijd geleidelijk zuurder wordt.
- Bij langdurig gebruik van antacida moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Het natriumgehalte van de specialiteiten op basis van natriumwaterstofcarbonaat kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. Een in 2022 gepubliceerde observationele studie toont verhoogd hartlijden en verhoogde sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].
- Specialiteiten met calcium, fosfaat of magnesium: in geval van langdurig gebruik moeten de plasmaconcentraties van calcium, fosfaat en magnesium regelmatig worden gecontroleerd, vooral bij personen met een verminderde nierfunctie.
- Specialiteiten met calcium: in geval van gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica moet de serumcalciumconcentratie regelmatig worden gecontroleerd, want thiazidediuretica verminderen de uitscheiding van calcium via de urine.

3.1.3. Bismut + metronidazol + tetracycline

Plaatsbepaling

- De associatie van bismut + metronidazol + tetracycline heeft als indicatie in de SKP de eradicatie van *H. pylori*, in combinatie met omeprazol bij de behandeling van maag- en duodenumulcus, bijvoorbeeld bij allergie voor penicillines (plaatsbepaling en dosering *zie 3.1.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Eradicatie van *H. pylori*.
- Preventie van recidieven van ulcus bij patiënten met een ulcus of een voorgeschiedenis van ulcus door *H.*

pylori

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie ook metronidazol (*zie 11.3.3.*); tetracycline (*zie 11.1.3.*).
- Maagdarmstoornissen (nausea, braken, abdominale pijn), dysgeusie (met metaalsmaak), hoofdpijn, vertigo en slaperigheid, candidosen en overgevoeligheidsreacties.
- Bismut (zwarte verkleuring van feces en tong, stomatitis).

Zwangerschap en borstvoeding

- **De associatie is gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap omwille van de aanwezigheid van tetracycline** (**zie 11.1.3.**).
- Borstvoeding: zeer kortstondig gebruik is waarschijnlijk veilig, maar gebruik gedurende een langere periode wordt afgeraden.

Interacties

- Disulfiramreactie bij associëren met alcohol. Voorzichtigheidshalve moet alcoholgebruik worden vermeden tijdens de behandeling met metronidazol en minstens de dag na het stopzetten van de behandeling.
- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

3.2. Spasmolytica

De spasmolytica voorgesteld voor behandeling van blaasfunctiestoornissen worden besproken in *7.1.*
De spasmolytica werken direct in op de gladde spiercel, met weinig anticholinerge effecten, behalve butylhyoscine (syn. butylscopolamine) dat een anticholinergicum is.
Alverine is niet meer gecommercialiseerd sinds november 2025.

Plaatsbepaling

- Pikkelbaredarmsyndroom
  - Bij prikkelbaredarmsyndroom stellen de richtlijnen in de eerste plaats een aanpassing van de levensstijl voor, en wijzen er meer bepaald op dat een gezonde voeding noodzakelijk is.[51]
  - Orale preparaten hebben als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van prikkelbaredarmsyndroom. Door een gebrek aan degelijke gerandomiseerde studies over hun werkzaamheid en veiligheid is de plaats van deze producten onduidelijk.[51]
  - Pepermuntolie heeft als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van spasmen bij het prikkelbaredarmsyndroom wanneer aanpassing van de levensstijl niet volstaat. De resultaten op basis van klinische criteria zijn niet eenduidig [*zie Folia januari 2019* en *Folia januari 2021*].[52]
  - Wanneer aanpassingen van de levensstijl en spasmolytica onvoldoende effectief zijn, heeft een studie een licht effect aangetoond van een lage dosis amitriptyline (*offlabel*, *zie Folia juni 2025*).
  - De aanpak van obstipatie en/of diarree bij prikkelbaredarmsyndroom is symptomatisch (*zie 3.5.* en *3.6.*).[53 51]
- De combinatie van pepermuntolie en karwij-olie heeft als indicatie in de SKP de behandeling van milde gastro-intestinale klachten (opgeblazen gevoel, krampen). Enkele klinische studies toonden positieve resultaten [*zie Folia januari 2021*].[51 54]
- Spasmolytica zijn niet nuttig bij nierkoliek.[55]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Spastische pijntoestanden zoals bij prikkelbaredarmsyndroom.

Contra-indicaties

- Alverine: paralytische ileus en intestinale obstructie.
- Butylhyoscine: deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Pepermuntolie: lever- of galaandoeningen, achloorhydrie.
- Papaverine: ernstige cardiovasculaire aandoeningen, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Alverine: allergische reacties zoals exantheem of urticaria, levertoxiciteit.
- Alverine + simeticon: cytolytische leverschade (zelden).
- Butylhyoscine: de klassieke anticholinerge ongewenste effecten, vooral bij jonge kinderen en ouderen (*zie Inl.6.2.3.*).
- Pepermuntolie: hoofdpijn, brandend gevoel perianaal, pyrosis; zelden allergie.
- Papaverine: hepatotoxiciteit, hartaritmieën bij te snelle intraveneuze injectie.

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:
  - Butylhyoscine: kan indien nodig gedurende een korte periode worden gebruikt.
  - Andere preparaten: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de periode van borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten die voor de eerste keer typische symptomen van prikkelbaredarmsyn-droom hebben, is voorzichtigheid geboden. Om een organische aandoening uit te sluiten is een coloscopie aanbevolen.
- Anticholinerge spasmolytica hebben een ongunstige risico-batenverhouding vanwege hun be-perkte werkzaamheid en de anticholinerge ongewenste effecten, waarvoor oudere patiënten gevoeliger zijn.
- Het symbool 80+ ter hoogte van pepermunt betekent dat het middel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Butylhyoscine: verminderd effect van gastroprokinetica.
- Pepermuntolie: vermijd gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de maagzuurproductie verlagen.

3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie

Volgende onderwerpen worden elders besproken.

- Intoxicatie met paracetamol met risico van levernecrose: intraveneuze toediening van acetylcysteïne is noodzakelijk (*zie 20.1.1.7.*).
- Intoxicatie met *Amanita phalloides*: silibinine (*zie 20.1.2.3.*).
- Preventie van hepatitis A (*zie 12.1.1.6.*) en hepatitis B (*zie 12.1.1.7.*)
- Chronische hepatitis B en C: diverse immunomodulatoren, antiretrovirale middelen, specifieke antivirale middelen (*zie 11.4.5. en 11.4.6.*).

3.3.1. Ursodeoxycholzuur

Ursodeoxycholzuur, een galzuur, verandert de samenstelling van het galvocht, onder meer door vermindering van de cholesterolconcentratie.

Plaatsbepaling

- Cholesterollithiasis: de plaats van ursodeoxycholzuur is controversieel.[57] [58] Het heeft als indicatie in de SKP de behandeling van transparante microlithiasis bij een functionele galblaas wanneer chirurgische interventie gecontra-indiceerd is.[57] Het wordt *offlabel* gebruikt ter preventie van lithiasen bij patiënten met obesitas in geval van snel gewichtsverlies, bijvoorbeeld na bariatrische chirurgie.[58]
- Primaire biliaire cholangitis: ursodeoxycholzuur is de best onderbouwde behandeling[59] , en geeft, indien vroegtijdig toegediend, een verbetering van de biochemische en histologische parameters.[60] Het effect op moeheid en pruritus is wisselend. De invloed op de overleving is onduidelijk.[61] Elafibranor, een dubbele agonist van de peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptoren (PPAR)α/δ, wordt ook gebruikt bij bepaalde gevallen van primaire biliaire cholangitis, *zie 20.2.*.
- Primaire scleroserende cholangitis (indicatie niet vermeld in de SKP): de onderbouwing van het gebruik van ursodeoxycholzuur is niet eenduidig.[62] [63]
- Intrahepatische cholestase tijdens de zwangerschap (indicatie niet vermeld in de SKP): ursodeoxycholzuur geeft vermindering van de jeuk en verbetering van de levertesten, maar lijkt de foetale morbiditeit of mortaliteit niet te verbeteren.[64]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Microlithiasis in de galblaas.
- Primaire biliaire cholangitis.

Contra-indicaties

- Radio-opake galstenen, niet-functionerende galblaas, frequente galkolieken.
- Acute ontsteking van de galblaas; aandoeningen van de dunne darm, de dikke darm of de lever die interfereren met de enterohepatische cyclus van galzouten.
- Acuut leverlijden, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - 1ste trimester: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
  - 2de en 3de trimester: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- **Borstvoeding:** de gegevens over gebruik zijn geruststellend.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van cholesterollithiasis dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding onvoldoende onderbouwd is, zeker bij ouderen.

3.3.2. Cholagoga, choleretica en hepatotropica

Plaatsbepaling

- Er bestaan onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van deze producten. Het gebruik van mariadistel (*Silybum marianum*) berust op "traditioneel gebruik" [*zie Folia april 2011*].[65]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cholagogum en cholereticum (in afwezigheid van een ernstige ziekte).

Contra-indicaties

- Cholangitis, lithiase van het galafvoerkanaal, lever- of galwegkanker.

Ongewenste effecten

- Overmatige galsecretie, diarree, laxatief effect.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding onvoldoende onderbouwd is, zeker bij ouderen.

3.3.3. Spijsverteringsenzymen

Pancreatine bevat verschillende enzymen waaronder amylasen, lipasen en proteasen. Deze enzymen worden in de maag geïnactiveerd, en maagzuurresistente omhulling is nodig.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Exocriene pancreasinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, buccale en perianale irritatie, allergische reacties.
- Vernauwing van caecum en colon ascendens (*fibrosing colonopathy*) bij kinderen met mucoviscidose die langdurig behandeld werden met hoge doses pancreasenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** de gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- **Borstvoeding:** het gebruik van pancreatine tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- Vooraf kan een protonpompinhibitor worden toegediend om de omhulling te beschermen.

Posologie

- Volgens behoefte en advies van de specialist, maximaal 10.000 E lipase/kg/dag (eenheden zoals gedefinieerd in de Europese Farmacopee).

3.4. Anti-emetica

Plaatsbepaling

- Symptomatische behandeling van nausea en braken vereist een voorafgaande opsporing van de mogelijke oorzaak.
- Misselijkheid en braken zijn ongewenste effecten die vaak worden gemeld voor veel geneesmiddelen. De verantwoordelijke medicatie zal in de mate van het mogelijke worden stopgezet.

- Braken na overdreven inname van voedsel of alcohol vraagt gewoonlijk geen specifieke behandeling. Er zijn geen studies beschikbaar met deze patiëntengroep.
- Braken in het kader van gastro-enteritis:
  - Braken verdwijnt meestal spontaan binnen 12 tot 48 uur.[66]
  - Volgens de richtlijnen is de belangrijkste maatregel het voorkomen van eventuele dehydratie, vooral bij jonge kinderen en ouderen.[67 68]
  - De gegevens over metoclopramide zijn zeer beperkt en er zijn geen gegevens over domperidon.[69] Gezien het risico op ongewenste effecten is hun risico-batenverhouding negatief, vooral bij kinderen jonger dan 12 jaar.[67 70] Niet-medicamenteuze maatregelen verdienen de voorkeur (kleine hoeveelheden eten en drinken).
  - In ziekenhuizen wordt soms *offlabel* éénmalig ondansetron (vooral intraveneus) toegediend bij kinderen met dreigende dehydratie door ernstig braken als gevolg van gastro-enteritis. Deze aanpak wordt ondersteund door goed onderbouwde klinische studies.[67 70 71]
- Ter preventie van bewegingsziekte (reisziekte) kan medicatie overwogen worden
  - Voor sederende H_1-antihistaminica met een anti-emetisch effect, *zie 17.2.3.* en *12.4.1.*.
  - Cinnarizine heeft ook reisziekte als indicatie (*zie 17.2.3.* en *1.10.*).
  - Domperidon en metoclopramide zijn niet doeltreffend [*zie Folia mei 2023*].
- Nausea en braken bij zwangerschap: zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*.
- Preventie van postoperatieve nausea en braken: $5HT_3$-antagonisten, dexamethason, metoclopramide of lage doses droperidol kunnen worden toegediend, al dan niet in associatie.[72 73]
- Nausea en braken in de oncologie: bepaalde cytostatica en radiotherapie veroorzaken misselijkheid en braken, wat (preventief) toedienen van anti-emetica noodzakelijk kan maken.[74] Afhankelijk van het type chemotherapie en het emetogeen effect (hoog, intermediair of laag) kunnen $5HT_3$-antagonisten, NK_1-antagonisten, alizapride of metoclopramide worden toegediend. Bij persisterend braken na chemotherapie worden corticosteroïden gebruikt in combinatie met klassieke anti-emetica, dit op basis van klinische ervaring.[75]
- Stimuleren van de lactatie: *off-label* gebruik voor domperidon en metoclopramide (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Nausea en braken tijdens de zwangerschap [*zie Folia augustus 2025*]
  - Nausea en braken bij het begin van de zwangerschap verdwijnen in de meeste gevallen spontaan of door een aangepast dieet. Bij ernstige klachten is een anti-emeticum nodig. **Daarbij is speciale voorzichtigheid geboden, gezien het gaat om de kritische periode van de organogenese.**
  - Gember kan nausea licht verminderen, hoewel het wetenschappelijk bewijs hiervoor beperkt blijft. Het wordt als veilig beschouwd gedurende de hele zwangerschap.
  - Voor geen enkel anti-emeticum zijn er duidelijke bewijzen omtrent afwezigheid van teratogeniteit.
  - Doxylamine (*zie 12.4.1.3.2.*) en meclozine (*zie 12.4.1.2.*) hebben de beste risico-batenverhouding.
  - De gebruiksduur van metoclopramide en domperidon moet zeer beperkt zijn.
    - Metoclopramide: aan het einde van de zwangerschap is er een risico op extra-piramidale stoornissen, stoornissen van de thermoregulatie en hartstoornissen bij de pasgeborene.
    - Domperidon: risico op verlenging van het QT-interval bij zwangere vrouwen, vooral bij hoge doses en bij elektrolytenstoornissen. Het risico op QT-verlenging bij de foetus is niet bekend.
  - Bij ernstige vormen van *hyperemesis gravidarum* wordt soms ondansetron gebruikt (*offlabel*). Gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden, omdat controversiële gegevens wijzen op een risico van orofaciale en cardiale misvormingen [*zie Folia februari 2020*].
  - Itopride: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap en periode van borstvoeding zijn zeer beperkt. Volgens de SKP zou itopride eventueel kunnen gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Itopride is afgeraden tijdens de periode van borstvoeding.
  - Alizapride: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van

alizapride tijdens de periode van zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

- Borstvoeding: domperidon en metoclopramide worden soms gebruikt om de lactatie te bevorderen (indicatie niet vermeld in de SKP's).[76]
  - Domperidon: alleen bij moeders van in het ziekenhuis opgenomen premature kinderen wijzen enkele gegevens op een beperkt voordeel van domperidon bij kortdurend ge-bruik. In andere situaties is de risico-batenverhouding zeer twijfelachtig. Er zijn nog veel onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging door domperidon bij zowel moeder als zuigeling, en op het risico van psychiatrische onttrek-kingsverschijnselen bij de moeder in geval van stopzetting na langdurig gebruik [*zie Folia januari 2026*].
  - Metoclopramide heeft een ongunstige risico-batenverhouding bij deze indicatie [zie Folia november 2017].

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van nausea en braken in het algemeen dezelfde als bij jongere patiën-ten. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het risico op dehydratie (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Oudere patiënten zijn bijzonder gevoelig voor de ongewenste effecten van gastroprokinetica (*zie 3.4.1.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

3.4.1. Gastroprokinetica

Alizapride, domperidon, metoclopramide en itopride zijn structureel verwant met de antipsychotica. Ze verhogen de tonus van de onderste oesofageale sfincter en de gecoördineerde antroduodenale peristaltiek, met versnelde maaglediging als gevolg.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.4.*
- De werkzaamheid van itopride bij functionele dyspepsie is niet bewezen [*zie Folia oktober 2023*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Alizapride: nausea en braken na een operatie of als gevolg van chemotherapie of radiotherapie bij volwassenen.
- Domperidon: nausea en braken vanaf 12 jaar.
- Itopride: functionele dyspepsie bij volwassenen.
- Metoclopramide
  - Volwassenen: nausea en braken
  - Kinderen vanaf 1 jaar: nausea en braken na een operatie of als gevolg van chemotherapie.

Contra-indicaties

- Situaties waarbij stimulatie van de maagmotiliteit ongewenst is (bv. gastro-intestinale bloeding, obstructie of perforatie).
- Alizapride en metoclopramide: ook antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica; feochromocytoom.
- Metoclopramide: ook gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten [*zie Folia oktober 2013*]; epilepsie, ziekte van Parkinson.
- Domperidon: ook kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg, prolactinoom; risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*) (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*), feochromocytoom. Leverinsufficiëntie (SKP); op de website *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt domperidon als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- Hyperprolactinemie, in zeldzame gevallen verantwoordelijk voor galactorroe, onregelmatige menstruatie of impotentie.
- Centrale verschijnselen: slaperigheid en, vooral bij kinderen en adolescenten, extrapiramidale stoornissen (o.a. spierspasmen); tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik, vooral bij ouderen.
- Abdominale krampen of diarree.
- Een observationele studie suggereert een verband tussen de recente inname van antidopaminerge anti-emetica (metoclopramide en domperidon) en het optreden van cerebrovasculaire accidenten [*zie Folia januari 2023*].
- Metoclopramide
  - Ook hypotensie, depressie.
  - Intraveneus: ook risico van ernstige bradycardie.
- Domperidon
  - Ook **verlenging van het QT-interval** en *torsades de pointes* bij hoge doses (> 30 mg/dag) en bij patiënten ouder dan 60 jaar.[77] [78] De gegevens over een risico van *torsades de pointes* en plotse dood, zijn beperkt [*zie Folia april 2014*]. Volgens de SKP toonden epidemiologische studies een verhoogd risico op ernstige ventrikelaritmie en plotse hartdood. Voor de risicofactoren voor QT-verlenging, *zie Inl.6.2.2.*.
  - Ook droge mond.
- Itopride: de veiligheidsgegevens zijn beperkt. In de RCP wordt geen melding gemaakt van invloed op het QT-interval noch van extrapiramidale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.4.*

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van nausea en braken dezelfde als bij jongere patiënten. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het risico op dehydratie (*zie 3.4.* rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- De behandeling moet zo kort mogelijk zijn en de dosis zo laag mogelijk, omdat oudere patiënten bijzonder gevoelig zijn voor de ongewenste effecten van gastroprokinetica en er vaak sprake is van polyfarmacie (*zie 3.4.1.* rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Met domperidon is voorzichtigheid geboden bij ouderen met andere risicofactoren voor verlenging van het QT-interval (vrouwelijk geslacht, hartlijden, elektrolytenstoornissen).
- Oudere patiënten hebben een groter risico op tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik van gastroprokinetica.
- Het symbool 80+ ter hoogte van domperidon betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Versnellen van de maaglediging, met vertraagde resorptie van sommige geneesmiddelen (bv. digoxine) en versnelde resorptie van andere geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur, ciclosporine, paracetamol).
- Verminderd effect van de gastroprokinetica bij associëren met middelen met anticholinerge werking.
- Versterken van de ongewenste effecten van antipsychotica.
- Metoclopramide en alizapride: verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten, overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Metoclopramide is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Domperidon: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Domperidon is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. et Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Gelijktijdig gebruik met andere QT-verlengende geneesmiddelen en krachtige CYP3A4-inhibitoren is gecontra-indiceerd.

Bijzondere voorzorgen

- Domperidon: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij ouderen en patiënten met elektrolytenstoornissen of onderliggend hartlijden (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
- Metoclopramide wordt best niet gebruikt bij kinderen en adolescenten wegens verhoogd risico van extrapiramidale stoornissen in deze leeftijdsgroepen.
- Itopride: de dosis moet verminderd worden in geval dat ongewenste effecten optreden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

3.4.2. 5HT$_3$-antagonisten

Plaatsbepaling

- Zie nausea en braken in oncologie (*zie 3.4.*).
- In ziekenhuizen wordt soms *offlabel* éénmalig ondansetron (vooral intraveneus) toegediend bij kinderen met dreigende dehydratie door ernstig braken als gevolg van gastro-enteritis. Deze aanpak wordt ondersteund door goed onderbouwde klinische studies.[67 70 71]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van nausea en braken postoperatief en door chemotherapie of radiotherapie.

Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, warmte-opwellingen.
- Obstipatie, hik, voorbijgaande stijging van de transaminasen.
- Verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes*, zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis (voor de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.4.*
- **Zwangerschap**
  - Bij ernstige vormen van *hyperemesis gravidarum* wordt soms ondansetron gebruikt (*offlabel*). **Het gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden, omdat gegevens wijzen op een risico van orofaciale misvormingen.** Een risico van hartafwijking is niet uitgesloten [*zie Folia februari 2020*].
  - Granisetron en palonosetron: 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:** 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).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van nausea en braken dezelfde als bij jongere patiënten. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het risico op dehydratie (*zie 3.4.* rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.
- Granisetron is een substraat van CYP3A4; ondansetron is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 en van P-gp; palonosetron is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

3.4.3. NK_1-antagonisten

Aprepitant en netupitant (enkel beschikbaar in associatie, *zie 3.4.4.*) zijn antagonisten ter hoogte van de neurokinine-1(NK_1)-receptoren voor *substance P*. Fosaprepitant is een prodrug die snel omgezet wordt tot aprepitant.

Plaatsbepaling

- Zie nausea en braken in oncologie (*zie 3.4.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken door bepaalde chemotherapeutica met hoog emetogeen effect, in combinatie met een $5HT_3$-antagonist en een corticosteroïd.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, asthenie, hik, obstipatie, diarree, stijging van de transaminasen.
- Fosaprepitant: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van nausea en braken dezelfde als bij jongere patiënten. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het risico op dehydratie (*zie 3.4.* rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Aprepitant en fosaprepitant zijn substraten, inhibitoren en inductoren van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). *Zie ook Folia november 2021* voor meer info over de interacties met hormonale anticonceptiva (en aanbevelingen om ze te vermijden).

3.4.4. Associaties van anti-emetica

Plaatsbepaling

- Zie nausea en braken in oncologie (*zie 3.4.*).
- Palonosetron is een $5HT_3$-antagonist (*zie 3.4.2.*).
- Netupitant is een NK_1-antagonist die enkel beschikbaar is in associatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken door bepaalde chemotherapeutica met matig of hoog emetogeen effect.

Contra-indicaties

- Deze van de bestanddelen (*zie 3.4.2. en 3.4.3.*).

- **Netupitant: zwangerschap.**

Ongewenste effecten

- Deze van de bestanddelen (*zie 3.4.2. en 3.4.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.4.2.*
- Netupitant: gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten anticonceptie gebruiken tot één maand na stoppen van de behandeling.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van nausea en braken dezelfde als bij jongere patiënten. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het risico op dehydratie (*zie 3.4.* rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Netupitant is een substraat en inhibitor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Deze van de bestanddelen (*zie 3.4.2. en 3.4.3.*).

3.5. Laxativa

Plaatsbepaling

- Nader onderzoek is vereist bij obstipatie in combinatie met minstens één van de volgende symptomen, met name bij 50-plussers: rectale bloedingen, verandering in het stoelgangspatroon.[79]
- De eventuele oorzaak moet worden opgespoord en indien mogelijk behandeld.[80] Sommige geneesmiddelen kunnen obstipatie veroorzaken, onder andere opioïden, anti-inflammatoire middelen (inclusief acetylsalicylzuur), ijzer, antipsychotica, veel antidepressiva, preparaten op basis van calcium, calciumantagonisten en ook geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (*zie Inl.6.2.3.*).[81] [82] De eerste maatregel om te nemen is het stopzetten van het verantwoordelijke geneesmiddel, indien mogelijk.
- Langdurig gebruik van laxativa is zelden noodzakelijk, behalve soms bij ouderen en personen met neurologische aandoeningen.[83]
- Bij chronisch gebruik van sterke opioïden, bijvoorbeeld bij patiënten in de palliatieve zorg, wor-den laxativa best preventief toegediend.[84] Methylnaltrexon, naldemedine (*zie 8.4.*) of de associatie van oxycodon + naloxon (*zie 8.3.3.*) hebben ook deze indicatie in de SKP, zonder bewijs van superioriteit ten opzichte van laxativa.
- Laxativa worden ook gebruikt ter voorbereiding van chirurgie, endoscopie of beeldvorming.
- Idiopathische obstipatie en obstipatie die verband houdt met het prikkelbaredarmsyndroom
  - De aanpak van idiopathische obstipatie en van obstipatie bij prikkelbaredarmsyndroom is identiek.
  - De volgende basisaanpak is doeltreffend, vooral als de maatregelen worden gecombineerd: kiezen voor een aangepaste voeding (met bv. verhoogde inname van vezels), zorgen voor voldoende vochtinname en lichaamsbeweging, de defecatiedrang niet negeren en voldoende tijd nemen op het toilet.[85]
  - De juiste plaats van vele van de hier besproken producten is niet duidelijk. De richtlijnen stellen meestal osmotische laxativa en zwelmiddelen voor als eerste keuze.[83] [82]
  - Chronisch gebruik van darmprikkelende laxativa, bv. de contactlaxativa kan verantwoordelijk zijn voor

elektrolytenstoornissen en gewijzigde nierfunctie, zeker bij ouderen[86] of in geval van nierinsufficiëntie.
    - Prucalopride heeft als indicatie in de SKP chronische obstipatie bij volwassenen bij wie laxativa onvoldoende werken. Vergelijkende gegevens lijken te wijzen op een betere werkzaamheid dan de andere laxativa. Er zijn vaak ongewenste effecten.[80]
    - Linaclotide is volgens de SKP geïndiceerd voor obstipatie die verband houdt met het prikkelbaredarmsyndroom. Vergelijkende gegevens met de andere laxativa ontbreken [*zie Folia januari 2017*].[80]
- In geval van fecaloom kunnen paraffine, macrogol met elektrolyten en rectale laxativa worden gebruikt.[83] Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP van paraffine en rectale laxativa.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie Folia juli 2018*.
- Zwangerschap
    - Zwelmiddelen, lactulose, lactitol, sorbitol en macrogolpreparaten hebben een duidelijk aangetoond effect op obstipatie tijdens de zwangerschap. 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.
    - Vloeibare paraffine en bisacodyl mogen slechts sporadisch gebruikt worden bij falen van zwelmiddelen of osmotische laxativa, in geval van ernstige obstipatie en dit slechts voor een zeer korte periode.
    - Laxativa op basis van minerale zouten en de meeste contactlaxativa worden afgeraden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding
    - Laxativa op basis van minerale zouten en de meeste contactlaxativa worden afgeraden tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Obstipatie komt zeer frequent voor bij ouderen.
- De aanpak van obstipatie is dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*). Zwelmiddelen geven een risico op obstructie, vooral bij ouderen.
- De aanpak van fecaloom is dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*). Orale toediening van vloeibare paraffine bij deze indicatie (*offlabel* gebruik) heeft een ongunstige risico-batenverhouding vanwege het risico op lipoïdpneumonie, vooral bij slikstoornissen. Bij moeilijke eliminatie of overloopdiarree en fecale incontinentie is een lavement met lauw kraantjeswater (1,5 l) een toegepast alternatief in de praktijk.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel op-genomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Risico van verminderde resorptie van allerlei geneesmiddelen, maar in de praktijk stelt dit weinig problemen. Bij optreden van hevige, waterdunne diarree door het laxativum kan de resorptie van orale anticonceptiva, en van de noodanticonceptiva levonorgestrel en ulipristal verminderen [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

3.5.1. Zwelmiddelen

Verhoging van het volume van de feces stimuleert de motorische activiteit van het colon; deze verhoging kan bekomen worden door vermeerdering van vezels in de voeding of door inname van niet-verteerbare polysachariden, en dit samen met voldoende vochtinname.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.
- Sommige specialiteiten hebben ook als indicatie prikkelbaredarmsyndroom.

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Oesofageale en intestinale obstructie, meestal bij onvoldoende vochtinname, vooral bij ouderen of bij bestaan van stenoserende letsels.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is. Zwelmiddelen geven bij oudere patiënten een ri-sico op slokdarm- en darmobstructie.

Interacties

- *Zie 3.5.*

Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn zwelmiddelen niet geïndiceerd.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. Een in 2022 gepubliceerde observationele studie toont verhoogd hartlijden en verhoogde sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].
- Volgens de SKP's moet het geneesmiddel minstens 1 uur voor het slapengaan worden ingenomen met voldoende water, om het risico op obstructie van het spijsverteringskanaal te beperken.

3.5.2. Vloeibare paraffine

Paraffine verweekt en lubrifieert de feces.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie.
- Buikpijn van onbekende oorsprong.
- Slikproblemen en gastro-oesofageale reflux vanwege het risico op lipoïdpneumonie.

Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Lipoïdpneumonie, voornamelijk bij personen met slikstoornissen of bij zeer jonge kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is. Orale toediening van vloeibare paraffine bij fecaloom (*offlabel* gebruik) geeft een risico op lipoïdpneumonie, vooral in geval van slikstoornissen bij oudere patiënten.

Interacties

- *Zie 3.5.*

3.5.3. Osmotische laxativa

3.5.3.1. Lactulose en sorbitol

Lactulose is een synthetische disacharide dat nauwelijks geresorbeerd wordt door de dunne darm. Door de bacteriën van het colon wordt het gesplitst in monosachariden zoals galactose, fructose en sorbitol die vooral laxerend zijn door hun osmotische eigenschappen. Bij toediening van lactulose verlaagt de pH door vorming van organische zuren, met minder resorptie van ammoniak tot gevolg; dit verklaart het gebruik bij hepatische encefalopathie. Sorbitol is niet meer beschikbaar als geneesmiddel, wel als voedingssupplement.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.
- Lactulose: ook hepatische encefalopathie.

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Lactulose: ook galactosemie.
- Sorbitol: ook fructose-intolerantie, galwegobstructie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel op-genomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de

geneesmiddelenfiche.

Interacties

- *Zie 3.5.*

Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn lactulose en sorbitol niet geïndiceerd.

3.5.3.2. Macrogol

Macrogol verhoogt het volume van intestinaal vocht. Door deze osmotische werking neemt het fecale volume toe en worden de feces zachter. Hieronder wordt een onderscheid gemaakt tussen de preparaten voor darmreiniging, en deze voor obstipatie (al of niet met elektrolyten).
Macrogol 3350 is niet meer gecommercialiseerd sinds augustus 2025.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie (laaggedoseerde preparaten).
- Obstipatie met fecaloom.
- Darmreiniging ter voorbereiding van coloscopie, bariumlavement of darmchirurgie (meestal hooggedoseerde preparaten).

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel op-genomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- *Zie 3.5.*

Bijzondere voorzorgen

- Hooggedoseerde preparaten: de producten moeten worden opgelost in, en ingenomen met een grote hoeveelheid water. Bij patiënten met elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, dehydratie of hartfalen is voorzichtigheid geboden.
- Het natriumgehalte van sommige preparaten kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. Een in 2022 gepubliceerde observationele studie toont verhoogd hartlijden en verhoogde sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

3.5.3.3. Laxativa op basis van minerale zouten

Fosfaat- en sulfaatlaxativa verhogen het fecale volume door osmotische werking, en de feces worden zachter.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorbereiding voor coloscopie, bariumlavement of abdominale heelkunde.
- Fosfaatlaxativa: ook ernstige obstipatie.

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Ascites.
- Hartfalen.
- Dehydratie of elektrolytenstoornissen, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Fosfaatlaxativa: acute fosfaatnefropathie, met soms irreversibele chronische nierinsufficiëntie [*zie Folia augustus 2006*].
- Sulfaatlaxativa: tijdelijke verhoging van de uricemie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

Interacties

- *Zie 3.5.*

Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn laxativa op basis van minerale zouten niet geïndiceerd, vanwege het risico op elektrolytstoornissen.
- De producten moeten worden opgelost in, en ingenomen worden met een grote hoeveelheid water.
- Voorzichtig te gebruiken bij verhoogd risico van dehydratie of elektrolytenstoornissen.
- Het natriumgehalte kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. Een in 2022 gepubliceerde observationele studie toont verhoogd hartlijden en verhoogde sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

3.5.4. Contactlaxativa

Contactlaxativa stimuleren de intestinale motiliteit en de darmsecretie. In deze groep vindt men de natuurlijke en de synthetische anthrachinonderivaten, en de difenylmethaanderivaten.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.
- Bisacodyl: ook bij voorbereiding van een onderzoek of interventie ter hoogte van de darmen.

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Acute abdominale aandoeningen.
- Inflammatoire darmziekten.
- Ernstige dehydratie.

Ongewenste effecten

- Darmkrampen, diarree met risico van dehydratie, vooral bij ouderen.
- Deterioratie van de nierfunctie, elektrolytenstoornissen, vooral hypokaliëmie, met spierzwakte en gewichtsverlies bij chronische inname.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Chronisch gebruik van contactlaxativa kan verantwoordelijk zijn voor elektrolytenstoornissen en verslechtering van de nierfunctie, zeker bij ouderen of in geval van nierinsufficiëntie.
- Bij een hittegolf kunnen contactlaxativa het effect van een hitteslag verergeren. Het risico op dehydratie is verhoogd bij ouderen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van bisacodyl betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Het middel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

Interacties

- *Zie 3.5.*

Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn contactlaxativa niet geïndiceerd, vanwege het risico op elektrolytstoornissen.
- Let op bij gelijktijdig gebruik van diuretica wegens risico van elektrolytenstoornissen.
- Chronisch gebruik van contactlaxativa is af te raden.

3.5.4.1. Difenylmethaanderivaten

3.5.5. Prucalopride

Prucalopride, een selectieve agonist ter hoogte van de 5-HT_4-serotoninereceptoren in het colon en chemisch verwant met cisapride, stimuleert de colonmotiliteit.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Therapieresistente chronische obstipatie bij volwassenen.

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

Ongewenste effecten

- Zeer vaak :hoofdpijn, abdominale pijn, nausea, diarree.

Zwangerschap en borstvoeding

- Inname van prucalopride wordt afgeraden tijdens de zwangerschap omdat gevallen van spontane abortus zijn waargenomen in klinische studies; een causaal verband is niet bewezen.
- Prucalopride wordt afgeraden tijdens de borstvoeding bij gebrek aan veiligheidsgegevens bij het kind.

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij patiënten met hartritmestoornissen of ischemische cardiovasculaire ziekte.
- Er is een verband gesuggereerd met suïcidegedachten.

3.5.6. Linaclotide

Linaclotide, structureel verwant aan bepaalde bacteriële enterotoxines, heeft een laxerend effect.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie bij volwassenen.

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie.

Ongewenste effecten

- Soms ernstige diarree (met risico op verminderde resorptie van andere geneesmiddelen), nausea, abdominale pijn, flatulentie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het gebruik van linaclotide tijdens de zwangerschap is waarschijnlijk veilig.
- Borstvoeding: het gebruik van linaclotide tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

3.5.7. Rectale laxativa

De rectale laxativa werken lokaal osmotisch en verwekend, en lokken een rectale contractie uit.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Fecaloom.
- Obstipatie bij bedlegerige patiënten.
- Vóór endoscopisch of radiologisch onderzoek van het distale colon.

- Vóór bevalling of chirurgische ingreep.

Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Colitis ulcerosa.
- Hemorroïden, anale fissuren.
- Dehydratie.
- Sorbitol: fructose-intolerantie.
- Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek “Contra-indicaties” ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

Ongewenste effecten

- Irritatie van de rectale mucosa, gaande tot erosie.
- Fosfaatklysma: ook hypocalciëmie bij kinderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie indien het lavement niet direct wordt geëvacueerd.

Zwangerschap en borstvoeding

- Rectale laxativa mogen slechts occasioneel gebruikt worden bij distale obstipatie [*zie Folia juli 2018*].

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Chronisch gebruik moet worden vermeden.
- Het symbool 80+ ter hoogte van glycerol + natriumdocusaat betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

3.5.8. Laxatieve associaties

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Darmreiniging als voorbereiding op een darmonderzoek of darmchirurgie.

Contra-indicaties

- Deze van de individuele bestanddelen.
- Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek “Contra-indicaties” ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

Ongewenste effecten

- Deze van de individuele bestanddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

Oudere patiënten

- *Zie 3.5.*
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- *Zie 3.5.*

Bijzondere voorzorgen

- Deze van de individuele bestanddelen.

3.6. Antidiarreïca

Plaatsbepaling

- Acute diarree (acute gastro-enteritis)
  - De aanpak van acute gastro-enteritis is voornamelijk gericht op preventie en behandeling van dehydratie. De volgende categorieën lopen een bijzonder risico: zuigelingen, jonge kinderen, ouderen en mensen met chronische aandoeningen zoals diabetes.[68] [67]
  - De naleving van strikte hygiënemaatregelen is essentieel, zeker in geval van een epidemie.
  - Als het vochtverlies door braken of vloeibare ontlasting beperkt is, vooral bij groepen met een laag risico op dehydratie, kan de inname van vloeistoffen zoals water, bouillon, sap of sportdrank in kleine, frequente hoeveelheden volstaan.[68]
  - Orale rehydratie: orale rehydratie-oplossingen (ORS) kunnen bereid worden met zakjes poeder die in de apotheek verkrijgbaar zijn. Ze bevatten een mengsel van koolhydraten en zouten, dat wordt toegevoegd aan een welbepaalde hoeveelheid water.
    - Preventie van dehydratie
      - Bij kinderen met een gewicht van minder dan 10 kg wordt aangeraden om 60 tot 120 ml ORS te geven voor elke keer dat het kind dunne ontlasting heeft of moet braken.[67]
      - Bij kinderen die meer dan 10 kg wegen, kan 120 tot 240 ml per keer gegeven worden.[67]
    - Behandeling van matige dehydratie (verlies van 5 tot 10% lichaamswater)
      - Volwassenen en kinderen: er mag 15 tot 25 ml/kg ORS per uur worden gegeven gedurende 4 uur.[87]
  - Parenterale rehydratie
    - Bij ernstige dehydratie (> 10% verlies aan lichaamswater, of bij mislukken van de orale rehydratie), kan parenterale vochttoediening nodig zijn[67] ; dit is vaker het geval bij zuigelingen.
  - Antidiarreïca
    - Transitinhibitoren hebben een onderbouwde werkzaamheid bij de symptomatische behandeling van diarree.[67] [87]
    - Bij colitis ulcerosa kunnen transitinhibitoren worden gebruikt, maar die geven een risico op toxisch megacolon bij ernstige colitis.[88]
  - Anti-infectieuze behandeling
    - Acute diarree is heel vaak van infectieuze oorsprong. In de meeste gevallen gaat het om een virale gastro-enteritis.
    - Sommige virussen, bv. het rotavirus, kunnen aanleiding geven tot epidemieën, vooral bij jonge kinderen.[67] Men beschikt niet over geneesmiddelen die actief zijn tegen deze virussen, en men kan alleen vochtverlies compenseren en eventueel een symptomatische behandeling instellen. Vaccins tegen rotavirus zijn beschikbaar (*zie 12.1.1.11.*).
    - Gebruik van antibiotica bij sommige acute darminfecties zoals salmonellosen heeft weinig aangetoond effect, kan leiden tot een verhoogd aantal chronische dragers van deze kiemen, en op die manier de verspreiding van de kiem in de hand werken.[87]
    - Volgens BAPCOC 2022:
      - Antibioticatherapie moet worden voorbehouden voor patiënten met dysenteriesyndroom of risicopatiënten (o.a. immunosuppressie).
      - Wordt een behandeling met antibiotica overwogen, dan moet steeds vooraf een staal worden

afgenomen voor coprocultuur, om de behandeling te kunnen aanpassen op basis van de cultuur en het antibiogram.
        - In België is Campylobacter steeds vaker de veroorzaker van dysenteriesyndroom. Daarom wordt azithromycine als eerste empirische keuze geselecteerd in afwachting van de uitslag van de coprocultuur.
    - Reizigersdiarree: het gebruik van antibiotica is voor de meeste reizigers niet noodzakelijk: de winst is zeer beperkt (verkorten van de duur van de symptomen met één tot twee dagen), en weegt niet op tegen het risico op dragerschap en verspreiding van multiresistente kiemen, de potentiële ongewenste effecten en de kostprijs. Volgens de 'Belgische Studiegroep Reisgeneeskunde' is het enkel nog bij specifieke risicogroepen aanbevolen om een antibioticum voor zelfbehandeling van reizigersdiarree voor te schrijven [*zie Folia mei 2026* en *Wanda voor artsen* > *Treatment of traveller's diarrhoea*]. Dans les quelques situations où un autotraitement est encore prescrit, l'azithromycine est le premier choix (voir chapitre *11.1.2.2.*).
    - Voor behandeling van acute diarree te wijten aan parasieten, meestal amoeben of giardia, komen vooral imidazoolderivaten in aanmerking (*zie 11.3.3.*).
- Chronische diarree
    - Chronische diarree vraagt om een etiologisch onderzoek. De vaakst voorkomende oorzaken zijn prikkelbaredarmsyndroom of een inflammatoire darmziekte (*zie 3.7.*).[89]
    - Bij prikkelbaredarmsyndroom met diarree hebben enkele kleine studies een werkzaamheid van loperamide aangetoond.[53] Sommige richtlijnen bevelen het aan, andere niet.[53 51]
- Behandeling van het carcinoïdsyndroom
    - Bij het carcinoïdsyndroom is de serotoninesecretie verhoogd, met stimulatie van de motiliteit, secretie en ontsteking van het maagdarmkanaal.
    - Telotristatethyl, in associatie met een somatostatine-analoog, vermindert de serotoninesecretie en de stoelgangsfrequentie bij patiënten met carcinoïdsyndroom.[90]

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van diarree dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Oudere patiënten hebben een groter risico op dehydratie en op complicaties zoals elektrolytenstoornissen, hypotensie, acute nierinsufficiëntie. De risicofactoren zijn onder meer een verminderd dorstgevoel, dementie (vochtinname weigeren), polyfarmacie (NSAID's, diuretica,…).
- Er moet steeds rekening gehouden worden met de mogelijkheid van overloopdiarree door de aanwezigheid van een fecaloom.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel op-genomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

3.6.1. Geactiveerde kool

Plaatsbepaling

- Actieve kool wordt gebruikt bij sommige intoxicaties (*zie Inl.7.1.*).
- Sommige richtlijnen raden het gebruik ervan af bij diarree.[87]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Als aanvulling op maagspoeling bij intoxicatie.
- Als aanvulling in geval van ernstige diarree waarbij rehydratie nodig is (maar zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Geactiveerde kool mag gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van diarree dezelfde als bij jongere patiënten (*zie 3.6.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding onvoldoende onderbouwd is, zeker bij ouderen.

Interacties

- Actieve kool (ook in lage dosis) kan de resorptie van orale anticonceptiva en van de noodanticonceptiva levonorgestrel en ulipristal verminderen [*zie Folia november 2021*].

3.6.2. Probiotica en postbiotica

Plaatsbepaling

- *Zie 3.6.*
- De doeltreffendheid van probiotica en postbiotica bij allerlei klachten staat niet duidelijk vast.[91]
- Voor sommige preparaten is er enige evidentie van nut bij de preventie van infecties met *Clostridium difficile* [*zie Folia februari 2016*] en bij antibiotica-geïnduceerde diarree.[91]
- Heel wat probiotica en postbiotica zijn niet als geneesmiddel geregistreerd, en zijn als voedingssupplement verkrijgbaar.

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Saccharomyces boulardii*: preventie van diarree geassocieerd met breedspectrumantibiotica wanneer er risicofactoren zijn voor *Clostridium difficile*-diarree.
- *Saccharomyces boulardii* 250 mg en *Lactobacilus acidophilus*: behandeling van acute diarree (aanvullend op rehydratie).

Contra-indicaties

- *Saccharomyces boulardii*: ernstig zieke patiënten en patiënten met immunodepressie (omwille van de mogelijkheid van systemische infectie met *S. boulardii* bij deze patiënten).

Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens de SKP wordt gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden (onvoldoende gegevens).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van diarree dezelfde als bij jongere patiënten (*zie 3.6.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, vanwege een gebrek aan gegevens.

3.6.3. Transitinhibitoren

Het opioïdderivaat loperamide verhoogt de tonus van de dunne darm en van het colon. Het vermindert ook de intestinale peristaltiek en het verlies aan lichaamswater en elektrolyten.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.6.*
- Bij de aanpak van acute diarree blijven rehydratiemaatregelen de basisbehandeling, vooral bij jonge kinderen en ouderen.[67 68]
- Bij prikkelbaredarmsyndroom met diarree hebben enkele kleine studies een werkzaamheid van loperamide aangetoond.[53] Sommige richtlijnen bevelen het aan, andere niet.[53 51]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van acute diarree en van chronische diarree.
- Reizigersdiarree zonder dysenteriebeeld (bloederige diarree met koorts en algemeen ziek zijn).

Contra-indicaties

- Kinderen onder de 2 jaar; af te raden bij kinderen onder de 6 jaar.
- Bloederige of slijmerige ontlasting met koorts (acute dysenterie)
- Actieve *colitis ulcerosa*.
- Bacteriële enterocolitis met invasieve kiemen.
- Pseudomembraneuze colitis door het gebruik van breedspectrumantibiotica.

Ongewenste effecten

- Kinderen zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van transitinhibitoren.
- Obstipatie, opgeblazen gevoel, misselijkheid.
- Centraal deprimerend effect (bv. respiratoire depressie), hoofdpijn, duizeligheid, bewustzijns- en coördinatiestoornissen.
- Zelden: urineretentie, paralytische ileus, toxisch megacolon, pancreatitis, ernstige overgevoeligheidsreactie en huiduitslag, verhoogde spierspanning.
- Bij overdosering kan de narcotische antagonist naloxon gebruikt worden (*zie 8.4.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- De gegevens over kortstondig gebruik tijdens de borstvoeding zijn geruststellend.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van diarree dezelfde als bij jongere patiënten (*zie 3.6.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van loperamide betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Loperamide is een substraat van CYP2C8, CYP3A4 en P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie (SKP).
- Er zijn meldingen van QT-verlenging (inclusief torsades de pointes en fatale afloop) na misbruik van loperamide.

3.6.4. Secretieremmers

Racecadotril is een inhibitor van de enkefalinasen (enzymen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van bepaalde endogene opioïden), vooral ter hoogte van de darmmucosa. Het vermindert de intestinale hypersecretie.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.6.*
- Bij de aanpak van acute diarree blijven rehydratiemaatregelen de basisbehandeling, vooral bij jonge kinderen en ouderen. De plaats van secretieremmers is zeer beperkt [*zie Folia januari 2018*].[92 93]
- Racecadotril kan het aantal stoelgangbewegingen verminderen, maar de invloed ervan op de behoefte aan rehydratie is niet vastgesteld.[92 94]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en, alleen samen met orale rehydratatie, bij kinderen.

Contra-indicaties

- Bloederige of slijmerige ontlasting met koorts (acute dysenterie).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, rash, angio-oedeem.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- De gegevens over kortstondig gebruik tijdens de borstvoeding zijn geruststellend.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van diarree dezelfde als bij jongere patiënten (*zie 3.6.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding onvoldoende onderbouwd is, zeker bij ouderen.

Interacties

- Gelijktijdig gebruik met een ACE-inhibitor is af te raden wegens een verhoogd risico van angio-oedeem [*zie Folia januari 2018*].

3.6.5. Inhibitoren van de serotoninesecretie

Telotristat-ethyl inhibeert de secretie van serotonine, verantwoordelijk voor gastro-intestinale stoornissen te wijten aan het carcinoïdsyndroom (verhoging van de stoelgangsfrequentie en diarree).

Plaatsbepaling

- Bij het carcinoïdsyndroom is de serotoninesecretie verhoogd, met stimulatie van de motiliteit, secretie en ontsteking van het maag-darmkanaal.
- Klinische studies toonden een verminderde serotoninesecretie en een afname van het aantal stoelgangbewegingen aan bij patiënten met carcinoïdsyndroom, in combinatie met een soma-tostatine-analoog.[90]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom bij volwassenen, in associatie met een somatostatine-analoog (SSA), bij onvoldoende controle van de diarree met een SSA.

Ongewenste effecten

- Abdominale pijn, nausea, flatulentie, verminderde eetlust, hoofdpijn, perifeer oedeem, koorts, moeheid en stijging van de γGT-waarden.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

3.6.6. Papaver somniferum

Het gaat om een tinctuur van *Papaver somniferum* (Opium, onvermengd; opiumtinctuur). De eigenschappen zijn deze van morfine.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.6.*
- Obstipatie is een gekend ongewenst effect van morfine. De tinctuur van *Papaver somniferum* heeft als indicatie in de SKP de behandeling van ernstige diarree bij volwassenen wanneer andere behandelingen falen. Er is geen specifieke studie die deze indicatie onderbouwt. Bij gebruik moet rekening gehouden worden met de ongewenste effecten van de opioïden, in het bijzonder het risico van afhankelijkheid, dat in de hand wordt gewerkt door de vloeibare vorm. De tinctuur is onderworpen aan de reglementering van de "verdovende middelen". Behandeling met de tinctuur moet worden gestart door en onder toezicht van een specialist [*zie Folia oktober 2023*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige diarree bij volwassenen, na falen van andere behandelingen.

Contra-indicaties

- *Zie 8.3.*
- Dropizol® druppels bevatten ethanol. De SKP beveelt aan om niet samen te gebruiken met disulfiram of metronidazol (risico van disulfiramreactie).

Ongewenste effecten

- *Zie 8.3.*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 8.3.*

Oudere patiënten

- Oudere patiënten zijn bijzonder gevoelig voor de ongewenste effecten van opioïden (zie rubriek *"Plaatsbepaling"* en *8.3.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- *Zie 8.3.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 8.3.*

3.7. Inflammatoire aandoeningen van de gastro-intestinale tractus

Plaatsbepaling

- *Colitis ulcerosa*
  - Bij een milde aanval worden op basis van klinische studies 5-aminosalicylaten (oraal of rectaal) gebruikt. Ze kunnen worden verder gegeven als onderhoudsbehandeling.[95]
  - Bij een ernstige aanval worden tijdelijk corticosteroïden gestart[96] die over 3 maanden worden afgebouwd.[97]
  - Een onderhoudstherapie kan worden gestart om recidieven te voorkomen, met 5-aminosalicylaten,

een immunosuppressivum (azathioprine), of een biologisch middel zoals een TNF-remmer (adalimumab, infliximab, golimumab, *zie 12.3.2.1.*), of vedolizumab (*zie 12.3.2.7.9.*).[96]
    - Filgotinib, tofacitinib, upadacitinib (*zie 12.3.2.5.*), guselkumab, mirikizumab, ustekinumab, risankizumab (*zie 12.3.2.2.*) en ozanimod (*zie 12.3.2.4.7.*), etrasimod (*zie 12.3.2.7.6.*) kunnen worden gebruikt bij patiënten met onvoldoende respons op of intolerantie of een contra-indicatie voor andere behandelingen.[96 98]
- Ziekte van Crohn[99]
    - Bij een acute exacerbatie van ziekte van Crohn worden corticosteroïden oraal, rectaal of intraveneus toegediend.[100]
        - Bij kinderen is de behandeling voor remissie-inductie exclusieve enterale nutritie (toediening van voedingsstoffen in vloeibare vorm via een nasogastrische sonde of een gastrostomiesonde).[101]
    - Corticosteroïden worden gestart samen met een onderhoudsbehandeling[102] die bestaat uit een immunosuppressivum (mercaptopurine of azathioprine), methotrexaat in lage dosis of biologische middelen zoals TNF-remmers (adalimumab, infliximab, *zie 12.3.2.1.*) en de gehumaniseerde monoklonale antilichamen upadacitinib (*zie 12.3.2.5.*), ustekinumab (*zie 12.3.2.2.5.*), guselkumab, mirikizumab, risankizumab (*zie 12.3.2.2.8.* en vedolizumab (*zie 12.3.2.7.9.*).[100 103]
    - Bij patiënten met de ziekte van Crohn is de doeltreffendheid van de 5 aminosalicylaten niet aangetoond, ook al is deze indicatie opgenomen in de SKP.[100]
- Eosinofiele oesofagitis
    - Orodispergeerbare budesonide en dupilumab (*zie 12.3.2.2.2.*) hebben deze indicatie in de SKP.[104]

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID's voorzichtig worden gebruikt, gezien deze middelen de aandoening kunnen verslechteren.

3.7.1. Corticosteroïden

Plaatsbepaling

- *Zie 3.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Beclometason: colitis ulcerosa, als aanvullende behandeling in de actieve fase.
- Budesonide:
    - Ziekte van Crohn aan het terminale ileum en/of de colon ascendens: inductie- en onderhoudsbehandeling
    - Microscopische colitis
    - Niet-cirrotische auto-immune hepatitis bij volwassenen
    - Rectale vormen: colitis ulcerosa (van het rectum tot het colon descendens).
- Budesonide orodispergeerbaar: eosinofiele oesofagitis bij volwassenen.

Contra-indicaties

- *Zie 5.5.*
- Op de website *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt budesonide "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- *Zie 5.5.*
- De rectale resorptie van corticosteroïden is beperkt maar systemische ongewenste effecten zijn bij langdurig gebruik en/of hoge doses niet uit te sluiten.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.5.*

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 5.5.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 5.5.*

3.7.2. Sulfasalazine

Sulfasalazine is een azo-verbinding tussen mesalazine (aminosalicylzuur) en sulfapyridine. Mesalazine, dat verantwoordelijk is voor het effect op de darmmucosa, wordt in het colon vrijgesteld uit sulfasalazine onder invloed van de darmflora.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Colitis ulcerosa*.
- Ziekte van Crohn (vermeld in de SKP, maar *zie 3.7.*).
- Reumatoïde artritis en *spondylitis ankylosans* (*zie 9.2.*).

Contra-indicaties

- Allergie voor sulfamiden of voor acetylsalicylzuur.
- Kinderen jonger dan 2 jaar.

Ongewenste effecten

- Nausea, braken, rash en soms ernstige huidreacties (bv. syndroom van Stevens-Johnson), DRESS-syndroom.
- Hematologische afwijkingen zoals trombocytopenie en leukopenie.
- Reversibele oligospermie.
- Zelden: nefrotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend.
- Volgens onze standaardbronnen wordt, hoewel Sulfasalazine een foliumzuurantagonist is, het gebruik van een hogere dosis foliumzuur tijdens de zwangerschap bij vrouwen die Sulfasalazine gebruiken niet langer aanbevolen (*zie 14.2.2.6.*).

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van de bloedformule en nier- en leverfunctie is aangewezen, vooral bij langdurige behandeling.

- Risico van hemolytische anemie bij G6PD-deficiëntie.

3.7.3. Mesalazine

Mesalazine (aminosalicylzuur) is de actieve metaboliet van sulfasalazine, en is verantwoordelijk voor het effect op de darmmucosa.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Colitis ulcerosa.
- Ziekte van Crohn.

Contra-indicaties

- Allergie voor acetylsalicylzuur.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten zijn deze van sulfasalazine (*zie 3.7.2.*), maar sommige zijn minder frequent (o.a. minder invloed op de spermakwaliteit).
- Urolithiasis.

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie is aangewezen, vooral bij langdurige behandelingen.
- Volgens de SKP moeten patiënten informatie krijgen over de tekenen en symptomen van intra-craniële hypertensie: ernstige of terugkerende hoofdpijn, gezichtsstoornissen, oorsuizen.

3.8. Anale pathologie

3.8.1. Middelen bij hemorroïden

Plaatsbepaling

- Er is een verband tussen obstipatie, het toiletbezoek uitstellen of persen en het ontstaan van hemorroïden.[79]
- Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats bij de behandeling van hemorroïden. Het vermijden van obstipatie en diarree zijn van groot belang. Bij persisterende last zal gebruik gemaakt worden van scleroseren, infraroodcoagulatie, ligatuur of een chirurgische ingreep.[105]
- De hieronder vermelde lokale preparaten bevatten een anestheticum en een corticosteroïd. Hun waarde staat niet vast, en ze hebben ongewenste effecten, o.a. overgevoeligheidsreacties.[105 79]
- De corticosteroïden kunnen bij langdurig gebruik aanleiding geven tot atrofie van huid en mucosa. Resorptie van het corticosteroïd is niet uit te sluiten; dit is vooral belangrijk bij langdurig gebruik en

tijdens de zwangerschap.
- Een aantal geneesmiddelen voor toediening langs algemene weg hebben als indicatie in de SKP ook de symptomatische behandeling van hemorroïden en worden besproken in punt *1.11.*. Gegevens van lage methodologische kwaliteit wijzen op een mogelijk effect op pruritus en bloedingen.[106]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van hemorroïden.
- Anaal eczeem en anale pruritus.

Contra-indicaties

- Corticosteroïden: *zie 15.2.*; lokale anesthetica: *zie 18.2.*

Ongewenste effecten

- Corticosteroïden: *zie 15.2.*; lokale anesthetica: *zie 18.2.*

Zwangerschap en borstvoeding

- Corticosteroïden: *zie 15.2.*; lokale anesthetica: *zie 18.2.*

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van hemorroïden dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Elke recente rectale bloeding bij ouderen moet als een alarmsignaal worden beschouwd.
- Voor de behandeling van pijn door hemorroïden werden in het **Formularium Ouderenzorg** de volgende geneesmiddelen opgenomen, enkel beschikbaar als magistrale bereiding. **Klik op de link om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.**
  - *Lipofiele crème op basis van lidocaïne 3%*
  - *Lipofiele crème op basis van lidocaïne 3% en zinkoxide 5%*

Interacties

- Corticosteroïden: *zie 15.2.*; lokale anesthetica: *zie 18.2.*

Bijzondere voorzorgen

- Corticosteroïden: *zie 15.2.*; lokale anesthetica: *zie 18.2.*

3.8.2. Middelen bij anale fissuren

Plaatsbepaling

- Er is een verband tussen de defecatiefrequentie en het optreden van anale fissuren. Zowel obstipatie als diarree kunnen een oorzaak zijn.[107] [79] Langdurig gebruik van lokale producten zoals vochtige doekjes of zalf kan eczeem of jeuk ver-oorzaken, wat ook verband houdt met het ontstaan van fissuren of hemorroïden.[79]
- Voor de aanpak van obstipatie en diarree, *zie 3.5.* en *3.6.*.
- Behandeling van obstipatie door een verhoogde vezelinname is effectief om het ontstaan van fissuren te voorkomen.[79]
- De volgende niet-medicamenteuze maatregelen worden gewoonlijk aanbevolen, zonder bewijs van hun werkzaamheid: zitbaden nemen en koffie, koolzuurgas, alcohol en kruiden vermijden.[79] [107]
- Nitraten en lokaal toegediend diltiazem hebben hun werkzaamheid getoond bij pijnbestrijding en genezing. Diltiazem veroorzaakt minder hoofdpijn dan nitroglycerine.[107] [79]
- In de richtlijnen worden de volgende lokale behandelingen voorgesteld.[107] [79]
  - Lokale anesthetica: lidocaïne 5% (*zie 18.2.*) of in de vorm van een magistrale bereiding (TMF: lidocaïne 3% of lidocaïne 3% - zink-oxide 5%).

- Nitroglycerine in de vorm van een zalf voor anaal gebruik.
- Diltiazem (magistrale bereiding van 2%, *zie Fiche diltiazem lokaal*).

- Bij hardnekkige fissuren kan een chirurgische ingreep nodig zijn.[107]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van pijn die verband houdt met anale fissuren.

Contra-indicaties

- Nitroglycerine
  - Hypotensie, cerebrale of cardiale circulatiestoornis.
  - Migraine, ernstige anemie, glaucoom.

Ongewenste effecten

- Nitroglycerine
  - Frequent: hoofdpijn, vertigo, nausea.
  - Hypotensie (*zie 1.2.1.*).
- Diltiazem
  - Frequent: pruritus.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van nitroglycerine en diltiazem rectaal tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij ouderen zijn de preventieve maatregelen en de levensstijl- en dieetmaatregelen voor de aanpak van anale fissuren dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- In het **Formularium Ouderenzorg** werden de volgende geneesmiddelen opge-nomen, enkel beschikbaar als magistrale bereiding. **Klik op de link om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.**
  - *Lipofiele crème op basis van lidocaïne 3%*
  - *Lipofiele crème op basis van lidocaïne 3% en zinkoxide 5%*
  - *Crème op basis van diltiazem 2%*

Interacties

- Nitroglycerine
  - Risico op hypotensie bij associëren met andere vasodilatoren. Met name uitgesproken hypotensie bij associëren van fosfodiësterase-type 5-inhibitoren, andere nitraten of riociguat.

Bijzondere voorzorgen

- Nitroglycerine
  - Voorzichtigheid is geboden bij ernstige lever- of nierinsufficiëntie.
  - Voorzichtigheid is geboden bij risicofactoren voor hypotensie of hartstoornissen

Referentielijst

1. **Hooymans C.**, *Maagklachten (M36)*, NHG, 2025
2. **error : authors is missing**, *Peptic ulcer disease*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/80 (geraadpleegd op 2025-07-30)
3. **NHG**, *NHG-Standaard Maagklachten*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/maagklachten#volledige-tekst (geraadpleegd op 2021-09-01)
4. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-04)

5. **BMJ Best Practice**, *Gastro-oesophageal reflux disease>Management*, , https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2042-06-04)
6. **Almadi Majid A. ; Lu Yidan ; Alali Ali A. ; Barkun Alan N.**, *Peptic ulcer disease*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00155-7
7. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/aetiology (geraadpleegd op 2024-06-04)
8. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/prevention (geraadpleegd op 2024-06-04)
9. **Garegnani L. ; Oltra G. ; Burgos M. A. ; Ivaldi D. ; Varela L. B. ; Díaz Menai S. ; Puga-Tejada M. ; Escobar Liquitay C. M. ; Franco J. V. A.**, *Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD014585.pub2
10. **De Jongh E. ; De Wit N.J. ; Numans M. E. ; Et al.**, *Preventie van maagcomplicaties door medicijngebruik*, NHG, 2021
11. **Dynamed**, *Peptic Ulcer Disease>Management>Medications>Histamine-2 Receptor Antagonists (H2RAs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/peptic-ulcer-disease#TOPIC_RKL_NSY_JJB (geraadpleegd op 2024-06-04)
12. **Dynamed**, *Peptic Ulcer Disease>Epidemiology>Risk Factors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/peptic-ulcer-disease#RISK_FACTORS (geraadpleegd op 2024-06-04)
13. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (geraadpleegd op 2024-03-18)
14. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
15. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity>Risk Factors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity#GUID-95B001FB-1E8C-4A81-9406-79D1FE6A2DCE (geraadpleegd op 2024-06-04)
16. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity>Prevention of NSAID-induced Upper Gastrointestinal Damage>Proton pump inhibitor coadministration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity#PROTON_PUMP_INHIBITOR_COADMINISTRATION (geraadpleegd op 2024-06-04)
17. **Komen Joris ; Pottegård Anton ; Hjemdahl Paul ; Mantel-Teeuwisse Aukje K ; Wettermark Björn ; Hellfritzsch Maja ; Hallas J ; Herings Ron ; Smits Lisa ; Forslund Thomas ; Klungel Olaf**, *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, proton pump inhibitors and gastrointestinal bleeds.*, Heart, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34340993
18. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-06-04)
19. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>resources*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/evidence (geraadpleegd op 2024-06-04)
20. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-06-04)
21. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>Management>Efficacy of Medication Regimens>Sequential Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#SEQUENTIAL_THERAPY (geraadpleegd op 2024-06-04)
22. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>History and Physical>History>Past Medical History (PMH)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#PAST_MEDICAL_HISTORY__PMH (geraadpleegd op 2024-06-04)

23. **Hawkey Chris ; Avery Anthony ; Coupland Carol A. C. ; Crooks Colin ; Dumbleton Jennifer ; Hobbs F. D. Richard ; Kendrick Denise ; Moore Michael ; Morris Clive ; Rubin Gregory ; Smith Murray ; Stevenson Diane ; Mant David C. A. ; Ford Alexander C. ; Macdonald Thomas M. ; Bradburn Mike ; Klauza Claire A. ; Shone Angela ; Logan Richard F. A. ; Deeks Jonathan J. ; McColl Kenneth E. L. ; Goddard Andrew F. ; Stevens Richard ; Sami Sarned ; Haughney John ; Cupples Margaret E. ; Morar Monique ; O'Brien Wendy**, *Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01843-8
24. **error : authors is missing**, *Gastro-oesophageal reflux disease*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82 (geraadpleegd op 2025-01-28)
25. **BMJ Best Practice**, *Gastro-oesophageal reflux disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/treatment-algorithm?q=Gastro-oesophageal%20reflux%20disease&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-04)
26. **NICE**, *Nice Guideline>Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management*, https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/Recommendations#interventions-for-gord (geraadpleegd op 2019-10-18)
27. **Dynamed**, *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)>Management>Other medications>Antacids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd#PROMOTILITY_AGENTS (geraadpleegd op 2024-06-05)
28. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Gastro-oesophageal reflux disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-09)
29. **BMJ Best Practice**, *Barrett's oesophagus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/466/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-04)
30. **Sharma Prateek**, *Barrett Esophagus: A Review*, JAMA, 2022, https://doi.org/10.1001/jama.2022.13298| https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2795263/jama_sharma_2022_rv_220013_1660585212.14221.pdf
31. **Dynamed**, *Barrett Esophagus>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/barrett-esophagus#GUID-9D7F1E6A-9B20-4B80-AB1A-85591F06B8EF (geraadpleegd op 2024-07-03)
32. **NICE**, *Barrett's oesophagus and stage 1 oesophageal adenocarcinoma: monitoring and management*, https://www.nice.org.uk/guidance/ng231 (geraadpleegd op 2023-02-08)
33. **BMJ Best Practice**, *Assessment of dyspepsia*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/769?q=Assessment%20of%20dyspepsia&c=suggested (geraadpleegd op 2024-07-11)
34. **Moayyedi Paul ; Lacy Brian E ; Andrews Christopher N ; Enns Robert A ; Howden Colin W ; Vakil Nimish**, *ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia.*, Am J Gastroenterol, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631728
35. **BMJ Best Practice**, *Disorders of infant feeding>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/883/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-05)
36. **Prescrire Rédaction**, *Reflux gastro-œsophagien chez un nourrisson : des recommandations bienvenues pour éviter une surmédicalisation*, La Revue Prescrire, 2025
37. **Tighe M. P. ; Andrews E. ; Liddicoat I. ; Afzal N. A. ; Hayen A. ; Beattie R. M.**, *Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37635269
38. **Worst Pills Best Pills**, *Long-Term Risks with the Use of Proton Pump Inhibitors*, Worst Pills Best Pills, 2024
39. **Soliman Ahmed I. ; Wactawski-Wende Jean ; Millen Amy E. ; Gray Shelly L. ; Eaton Charles B. ; Hovey Kathleen M. ; Andrews Chris A. ; Shadyab Aladdin H. ; Haring Bernhard ; Saquib Nazmus ; Johnson Karen C. ; Allison Matthew ; Manson JoAnn E. ; LaMonte Michael J.**, *Proton Pump Inhibitor Use and Incident Cardiovascular Disease in Older Postmenopausal Women*, J Am Geriatr Soc, 2024, https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.19326
40. **Molano J. R. V.**, *Proton-Pump Inhibitors and Dementia Risk*, NEJM J Watch, 2023
41. **Northuis Carin A ; Bell Elizabeth J ; Lutsey Pamela L ; George Kristen M ; Gottesman Rebecca F ; Mosley**

Tom H ; Whitsel Eric A ; Lakshminarayan Kamakshi, *Cumulative Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.*, Neurology, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37558503
42. **Pourhadi Nelsan ; Janbek Janet ; Jensen-Dahm Christina ; Gasse Christiane ; Laursen Thomas Munk ; Waldemar Gunhild**, *Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study.*, Alzheimers Dement, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37795826
43. **Rédaction Prescrire**, *Surprescription d'IPP : mortalité et morbidité accrues*, La Revue Prescrire, 2025
44. **Prescrire Rédaction**, *IPP au long cours : surcroît de cancers gastriques et de récidives*, La Revue Prescrire, 2025
45. **DynaMed**, *Postpartum Hemorrage>Overview and Recommadations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/postpartum-hemorrhage (geraadpleegd op 2024-11-08)
46. **DynaMed**, *Induced Abortion*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/procedure/induced-abortion#GUID-E9FA26E0-3169-4E2D-875C-E149E47B68A5 (geraadpleegd op 2024-11-27)
47. **DynaMed**, *First Trimester Pregnancy Loss*, 2024, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/first-trimester-pregnancy-loss
48. **BMJ Best Practice**, *Miscarriage>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/666/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-09)
49. **Dynamed**, *Labor Induction*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/labor-induction (geraadpleegd op 2023-11-11)
50. **Dynamed**, *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)>Management>Other medications>Antacids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd#ANTACIDS (geraadpleegd op 2024-06-05)
51. **BMJ Best Practice**, *Irritable bowel syndrome*, BMJ Best Practice, 2025, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/122?q=Irritable%20bowel%20syndrome&c=
52. **Weerts Zsa Zsa R. M.**, *Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome*, Gastroenterology, 2020
53. **NHG-Werkgroep**, *NHG-Standaard- Prikkelbaredarmsyndroom*, NHG-Standaard, 2022
54. **Madisch Ahmed**, *Menthacarin, a Proprietary Peppermint Oil and Caraway Oil Combination, Improves Multiple Complaints in Patients with Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Dig Dis, 2022
55. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-05)
56. **Dynamed**, *Abdominal Bloating and Excessive Gas - Approach to the Patient>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/abdominal-bloating-and-excessive-gas-approach-to-the-patient#TOPIC_QQS_3WV_LSB (geraadpleegd op 2024-06-05)
57. **DynaMed**, *Gallstones>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/gallstones#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-03-12)
58. **BMJ Best Practice**, *Cholelithiasis (gallstones)>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000206/prevention (geraadpleegd op 2024-06-05)
59. **BMJ Best Practice**, *Primary biliary cholangitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/344/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-05)
60. **DynaMed**, *Primary Biliary Cholangitis (PBC)>Management>Medications>Ursodeoxycholic Acid (UDCA, Ursodiol)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/primary-biliary-cholangitis-pbc#URSODEOXYCHOLIC_ACID_UDCA_URSODIOL_ (geraadpleegd op 2024-10-08)
61. **Dynamed**, *Primary Biliary Cholangitis (PBC)>Management>Conservative Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/primary-biliary-cholangitis-pbc#URSODEOXYCHOLIC_ACID_UDCA_URSODIOL (geraadpleegd op 2024-06-05)
62. **BMJ Best Practice**, *Primary Sclerosing Cholangitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/847/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-09)
63. **Saffioti Francesca ; Gurusamy Kurinchi Selvan ; Hawkins Neil ; Toon Clare D ; Tsochatzis Emmanuel ; Davidson Brian R ; Thorburn Douglas**, *Pharmacological interventions for primary sclerosing cholangitis: an*

attempted network meta-analysis., Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28417463
64. **BMJ Best Practice**, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/800/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-06)
65. **EMA**, *Silybi mariani fructus - herbal medicinal product*, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/silybi-mariani-fructus (geraadpleegd op 2024-12-09)
66. **DynaMed**, *Nausea and Vomiting in Adults>Overview and Recommendations>Evaluation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/nausea-and-vomiting-in-adults (geraadpleegd op 2024-01-05)
67. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in children*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/794/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-22)
68. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in adults*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000126/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2022-05-09)
69. **Fedorowicz Zbys ; Jagannath Vanitha A ; Carter Ben**, *Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents.*, Cochrane Database Syst Rev, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901699
70. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in adults>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000126/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-12-09)
71. **DynaMed**, *Rotavirus Gastroenteritis>Management>Medications>Antiemetics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rotavirus-gastroenteritis#ANTIEMETICS (geraadpleegd op 2023-10-26)
72. **Dynamed**, *Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in Adults>Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting>Recommendations From Professional Organizations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/postoperative-nausea-and-vomiting-ponv-in-adults#RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-06-06)
73. **error : authors is missing**, *Postoperatieve pijn*, 2024, https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/postoperatieve_pijn/startpagina_-_postoperatieve_pijn.html
74. **Dynamed**, *Nausea and Vomiting in Palliative Care Patients>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/nausea-and-vomiting-in-palliative-care-patients#GUID-F5873975-E7C1-4944-8313-FB753C60B735 (geraadpleegd op 2024-06-06)
75. **Dynamed**, *Oral and Gastrointestinal Toxicities of Chemotherapeutic Agents>Nausea and Vomiting>Management of Nausea and Vomiting>Recommendations for Prophylactic Antiemetics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-and-gastrointestinal-toxicities-of-chemotherapeutic-agents#RECOMMENDATIONS_FOR_PROPHYLACTIC_ANTIEMETICS (geraadpleegd op 2024-06-06)
76. **Dynamed**, *Breastfeeding>Management of Problems>Low Milk Volume>Effects of Medications and Supplements*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/breastfeeding#LOW_MILK_VOLUME (geraadpleegd op 2024-06-06)
77. **DynaMed**, *Domperidone>Toxicology>Clinical Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/domperidone#GUID-2FE127B7-F4DE-4592-93D9-785F8D6C382C (geraadpleegd op 2024-12-16)
78. **Martindale**, *Domperidone*, https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#close (geraadpleegd op 2024-12-16)
79. **NHG-Werkgroep**, *NHG-Standaard- Rectaal bloedverlies*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rectaal-bloedverlies (geraadpleegd op 2024-05-01)
80. **BMJ Best Practice**, *Constipation>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-09)
81. **Every-Palmer S. ; Newton-Howes G. ; Clarke M. J.**, *Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28116777

82. **NHG-Werkgroep**, *NHG-Standaard-Obstipatie*, NHG-Standaard, 2010
83. **BMJ Best Practice**, *Constipation*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/management-approach (geraadpleegd op 2025-07-08)
84. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (geraadpleegd op 2025-10-23)
85. **BMJ Best Practice**, *Constipation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-06)
86. **Dynamed**, *Management of Constipation in Older Adults>Recommendations From Professional Organizations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-constipation-in-older-adults#GUID-11F5DB83-4D46-445D-A112-AA37EB3229EA (geraadpleegd op 2024-06-10)
87. **error : authors is missing**, *NHG-Standaard-Acute diarree* (geraadpleegd op 2024-05-01)
88. **BMJ Best Practice**, *Toxic colitis and toxic megacolon>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/879/aetiology (geraadpleegd op 2024-06-10)
89. **BMJ Best Practice**, *Assessment of chronic diarrhoea*, BMJ Best Practice, 2023
90. **BMJ Best Practice**, *Carcinoid syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/296/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-10)
91. **Dynamed**, *Probiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/probiotics (geraadpleegd op 2024-06-10)
92. **Dynamed**, *Acute diarrhea in adults> Acute Diarrhea in Adults>Management>Antidiarrheal Medications>Racecadotril*, Acute diarrhea in adults> Acute Diarrhea in Adults>Management>Antidiarrheal Medications>Racecadotril (geraadpleegd op 2024-06-10)
93. **Dynamed**, *Management of Acute Diarrhea in Children>Adjunctive Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-acute-diarrhea-in-children#RACECADOTRIL (geraadpleegd op 2024-06-10)
94. **Liang Yi ; Zhang Lingli ; Zeng Linan ; Gordon Morris ; Wen Jin**, *Racecadotril for acute diarrhoea in children.*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31858591
95. **BMJ Best practice**, *Ulcerative colitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-10)
96. **BMJ Best Practice**, *Ulcerative colitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-10)
97. **DynaMed**, *Ulcerative Colitis in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/ulcerative-colitis-in-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-09-30)
98. **BMJ Best Practice**, *Ulcerative colitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-06-10)
99. **Dolinger Michael ; Torres Joana ; Vermeire Severine**, *Crohn's disease*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02586-2|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623025862?via%3Dihub
100. **BMJ Best practice**, *Crohn's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/42/treatment-algorithm?q=Crohn%27s%20disease&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-10)
101. **Dynamed**, *Crohn Disease in Children>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/crohn-disease-in-children#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-06-10)
102. **DynaMed**, *Crohn Disease in Adults>Management>Induction of Remission for Crohn Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/crohn-disease-in-adults#GUID-32FA9C2D-9A35-4D95-8FCD-06B67C71C7C9 (geraadpleegd op 2024-03-25)
103. **BMJ Best Practice**, *Crohn's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/42/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-06-10)
104. **BMJ Best Practice**, *Eosinophilic oesophagitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1304/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-10)

105. **BMJ Best Practice**, *Haemorrhoids*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/181/management-approach (geraadpleegd op 2024-09-27)
106. **Perera Nirmal ; Liolitsa Danae ; Iype Satheesh ; Croxford Anna ; Yassin Muhammed ; Lang Peter ; Ukaegbu Obioha ; van Issum Christopher**, *Phlebotonics for haemorrhoids.*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895941
107. **BMJ Best Practice**, *Anal fissure*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/563/treatment-algorithm?q=Anal%20fissure&c=suggested (geraadpleegd op 2023-12-22)

4. Ademhalingsstelsel

4.1. Astma en COPD
4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia
4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen

4.1. Astma en COPD

De monoklonale antilichamen gebruikt bij astma worden besproken in *12.3.2.2.*, *12.3.2.7.8.* en *12.4.3.*. De monoklonale antilichamen gebruikt bij COPD worden besproken in *12.3.2.2.2.* en *12.3.2.2.3.*.
Voor de systemische corticosteroïden, *zie 5.5.*.

Plaatsbepaling

- *Bronchiolitis en wheezing bij jonge kinderen*
  - Bij kinderen onder 1 jaar is een acute episode van wheezing en hoesten vaak te wijten aan bronchiolitis ten gevolge van infectie, bijvoorbeeld met het Respiratoir Syncitiaal Virus (RSV). Vaccinatie van zwangere vrouwen en toediening van nirsevimab aan de zuigelingen zijn doeltreffende preventiestrategieën (*zie respectievelijk 12.1.1.18.*, *Folia de janvier 2024*, en *11.4.2.*, *Folia d'août 2024*). De behandeling van bronchiolitis is in de eerste plaats ondersteunend[1] met vooral aandacht voor ernstig verlopende bronchiolitis bij kinderen met risicofactoren[2] en voor alarmsymptomen van uitputting[3] met nood voor doorverwijzing naar een spoeddienst.[4] Noch bronchodilatoren via inhalatie, noch inhalatiecorticosteroïden hebben een bewezen meerwaarde bij bronchiolitis [*zie Folia oktober 2016*].[5]
  - Bij kinderen jonger dan 5 jaar met een acute wheezing-episode niet veroorzaakt door een bronchiolitis, zijn bronchodilatoren via inhalatie steeds aangewezen. Hierbij wordt een kortwerkend bèta$_2$-mimeticum gebruikt.[6] [7] Bij afwezigheid van respons of optreden van alarmsymptomen is dringende hospitalisatie vereist [*zie Folia februari 2017*].[6]
- *Astma*
  - Gedetailleerde informatie over de aanpak van astma kan gevonden worden in de aanbevelingen van "GINA" (*Global Initiative for Asthma*, *www.ginasthma.com*).
  - De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt volgende vaccinaties aan bij patiënten met astma:
    - Vaccinatie tegen influenza bij kinderen vanaf 6 maanden en volwassenen met ernstig astma (*zie 12.1.1.5.*).
    - Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen vanaf 50 jaar (*zie 12.1.2.6.*).
    - Vaccinatie tegen COVID-19 (*zie 12.1.1.16.*).
    - Vaccinatie tegen RSV bij volwassenen vanaf 60 jaar met astma (*zie 12.1.1.18.*).
  - **Behandeling van acute astmasymptomen en van een astma-aanval**
    - Sommige geneesmiddelen (onder andere de bèta-blokkers) kunnen astmaklachten verergeren of de werkzaamheid van de astmabehandeling verminderen).
    - Elke persoon met bevestigd astma moet volgens de richtlijnen beschikken over een inhalator voor gebruik zo nodig bij het optreden van astmasymptomen.[8] Dit kan een combinatiepreparaat zijn van ICS + een snelwerkende LABA (formoterol), een ICS en een SABA gelijktijdig gebruikt, of een afzonderlijke SABA, al dan niet in combinatie met een SAMA.[8] [9] [10]
    - Kortwerkende bèta$_2$-mimetica (SABA's) kunnen gebruikt worden bij symptomen (zo nodig). Het gebruik van een SABA als monotherapie gaat gepaard met een verhoogd risico op een exacerbatie. Daarom moet deze altijd worden gecombineerd met een inhalatiecorticosteroïd (ICS), hetzij naar behoefte, hetzij als dagelijkse onderhoudsbehandeling, afhankelijk van de ernst van het astma.[8] [9] [10], zie ook *Folia november 2025*.

- Bij volwassenen en adolescenten ⩾12 jaar met astma en een risico op exacerbaties is het gebruik van een combinatie van ICS + snelwerkende LABA (formoterol) zo nodig een goed onderbouwd alternatief voor continu gebruik van ICS, in combinatie met een SABA zo nodig.[11 12] De resultaten zijn klinisch gelijkwaardig voor symptoomcontrole en levenskwaliteit.[13 14] Het gebruik bij jongere kinderen is minder goed onderbouwd.
- Kortwerkende anticholinergica via inhalatie (SAMA's) worden bij patiënten die onder ICS therapie staan aanvullend op SABA's gebruikt bij een astma-aanval.[8 15 10 16]
- In sommige richtlijnen worden deze middelen niet langer aanbevolen als behandeling van astma.[8 15 10 16 17 18 9]
- Systemische corticosteroïden zijn aangewezen in geval van ernstige exacerbatie, in voldoende hoge dosis: bij volwassenen 30 tot 40 mg (methyl)prednisolon per dag gedurende een 7-tal dagen.[17] Hospitalisatie is noodzakelijk bij ernstige dyspneu, onvoldoende respons op bèta$_2$-mimetica, expiratoire piekstroom onder de 33% van de verwachte waarde en/of zuurstofsaturatie onder de 92%.[19]
- **Inspanningsastma:** bèta$_2$-mimetica via inhalatie hebben een plaats als preventie (d.w.z. 10 tot 15 minuten vóór de inspanning voor kortwerkende bèta$_2$-mimetica en 30 minuten vóór de inspanning voor de langwerkende bèta$_2$-mimetica formoterol en salmeterol) en als behandeling van inspanningsastma.[20 21] Hun langdurig en regelmatig gebruik volgens een vast schema is af te raden.[22 23]

- **Onderhoudsbehandeling van astma** (*zie ook Folia september 2020*).
  - Inhalatiecorticosteroïden (ICS) vormen de basis van de onderhoudsbehandeling van astma.[24 25] Bij patiënten met licht astma bevelen sommige richtlijnen een zo nodig gebruikte combinatie van inhalatiecorticosteroïden (ICS) en een snelwerkende LABA (formoterol) aan, ook wel Anti-Inflammatory Reliever therapy (AIR-therapie) genoemd.[8 9 10] Als alternatief kan gekozen worden voor een onderhoudsbehandeling met ICS, aangevuld met een SABA zo nodig. Sommige richtlijnen vermelden daarnaast dat ook een strategie mogelijk is waarbij enkel bij symptomen (zo nodig) een SABA én een ICS na elkaar worden gebruikt.[8 9 10]
  - Bij onvoldoende astmacontrole kan worden overgestapt van AIR-therapie naar Maintenance And Reliever Therapy (MART), waarbij een combinatie van een ICS en een snelwerkend LABA (formoterol) zowel als onderhoudsbehandeling als bij symptomen wordt gebruikt. Bij patiënten die een combinatie van ICS en SABA zo nodig gebruiken, kan worden overgestapt naar dagelijks gebruik van een ICS als onderhoudsbehandeling, gecombineerd met een SABA of een gelijktijdige toediening van SABA en ICS bij symptomen (zo nodig). Indien de astmacontrole ondanks dagelijks gebruik van ICS onvoldoende blijft, kan een LABA aan de onderhoudsbehandeling worden toegevoegd.[8 9 10]
  - De onderhoudsbehandeling wordt individueel aangepast, in functie van de symptoomcontrole. Vooraleer de behandeling opgedreven wordt, moet worden nagegaan of de patiënt niet blootgesteld wordt aan verergerende factoren en zijn behandeling correct toepast (therapietrouw, inhalatietechniek, dosering).[17 15]
  - Toediening van corticosteroïden via inhalatie laat toe een gunstig effect te bekomen, terwijl de ongewenste effecten die optreden bij systemische toediening voor een groot deel worden vermeden.[22] Ongeacht de ernst van de astma, wordt de grootste winst meestal al bereikt met lage doses ICS.[26] Hogere dosissen ICS zijn gelinkt aan een verhoogd risico op majeure cardiovasculaire events, aritmie, longembolie en pneumonie (*zie ook Folia mei 2025*)
  - Een langwerkend bèta$_2$-mimeticum via inhalatie (LABA: formoterol of salmeterol) kan bij volwassenen en bij kinderen ouder dan 12 jaar (of jonger in uitzonderlijke gevallen) geassocieerd worden aan het ICS bij onvoldoende controle bij matig en ernstig astma.[22] Het is formeel gecontra-indiceerd om bij astma de LABA's in monotherapie (d.w.z. niet geassocieerd met een ICS) te gebruiken.[17 8 9] Gegevens wijzen op een toename van de exacerbaties en van de mortaliteit wanneer ze niet geassocieerd zijn met ICS.[27]

- Bij patiënten die goed gecontroleerd zijn, moet overwogen worden de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen.[17] Volledig stoppen met een ICS wordt niet aanbevolen. De beslissing om de LABA te verminderen of stop te zetten hangt af van het behandelschema van de patiënt.[25 9]
- De leukotrieenreceptorantagonisten in monotherapie kunnen in milde gevallen een alternatief zijn bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS. Hun effect is beperkter en er is een risico van zeldzame, maar potentieel ernstige neuropsychiatrische ongewenste effecten [*zie Folia augustus 2021*].[28] Bij ernstiger astma en bij onvoldoende antwoord op ICS kunnen ze er worden aan toegevoegd en zijn ze een alternatief voor het associëren van een LABA aan een ICS.[17] De combinatie ICS + leukotrieenreceptroantagonist (LTRA) is minder effectief dan ICS + LABA.[8]
- Tiotropium, een langwerkend anticholinergicum (LAMA), wordt voorgesteld als *add-on* behandeling (tritherapie ICS + LABA + LAMA), als alternatief voor het verhogen van de dosis ICS + LABA, bij volwassen patiënten (en uitzonderlijk kinderen vanaf 6 jaar)[24] met persisterende luchtwegobstructie ondanks optimale behandeling met LABA + matige doses ICS.[9 8 17 15] Glycopyrronium (een andere LAMA) in een vaste associatie ICS + LABA + LAMA, heeft volgens de SKP ook als indicatie astma, maar alleen bij volwassenen. Toevoegen van een LAMA zou het exacerbatierisico kunnen verminderen, maar lijkt de levenskwaliteit of de mortaliteit niet te beïnvloeden.[29 8]
- Theofylline wordt soms adjuverend gebruikt bij ernstig astma, maar heeft slechts een beperkt effect en het heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.[17]
- De plaats van een chronische toediening van (neo)macroliden bij astma is onduidelijk. Bij volwassen patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig astma werd een beperkt effect gezien van azithromycine op het aantal exacerbaties. Een dergelijke behandeling dient zeer restrictief te gebeuren, en dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie.[30]
- Omalizumab heeft als indicatie in de SKP de behandeling van patiënten met ernstig allergisch astma met bewezen IgE-overgevoeligheid en ernstige exacerbaties, die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling[17] [*zie 12.4.3.*].
- Benralizumab, dupilumab, mepolizumab en reslizumab hebben als indicatie in de SKP de behandeling van patiënten met ernstig eosinofiel astma en ernstige exacerbaties, die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling[31] [*zie 12.3.2.2.*].
- Tezepelumab heeft als indicatie in de SKP de behandeling van ernstig astma dat niet reageert op hooggedoseerde klassieke onderhoudsbehandelingen [*zie 12.3.2.7.8.*].

- *Chronisch obstructief longlijden (COPD)*
  - Gedetailleerde informatie over de aanpak van COPD kan gevonden worden in de "GOLD"-aanbevelingen (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *www.goldcopd.org*).
  - De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt volgende vaccinaties aan bij patiënten met COPD:
    - Vaccinatie tegen influenza (*zie 12.1.1.5.*).
    - Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen vanaf 50 jaar (*zie 12.1.2.6.*).
    - Vaccinatie tegen COVID-19 (*zie 12.1.1.16.*).
    - Vaccinatie tegen RSV bij volwassenen vanaf 60 jaar met COPD (*zie 12.1.1.18.*).
  - Stoppen met roken gaat bij COPD de achteruitgang van de longfunctie op lange termijn tegen.[32]
  - Sommige gegevens lijken te wijzen op een licht vertraagde afname van de longfunctie met de medicamenteuze behandeling van COPD, maar het is onduidelijk voor welke patiënten dit geldt. De medicamenteuze behandeling verbetert de levenskwaliteit en vermindert het risico van exacerbaties.[32]
  - Volgens verschillende richtlijnen moet pulmonale revalidatie worden voorgesteld aan patiënten met COPD: gegevens wijzen op een lichte verbetering van de dyspneu, de fysieke conditie en de levenskwaliteit.[33 34 35]
  - **Behandeling van symptomen en onderhoudsbehandeling van COPD**

- Kortwerkende bèta$_2$-mimetica (SABA's) en kortwerkende anticholinergica (SAMA's) worden aanbevolen bij lichte vormen van COPD wanneer de symptomen dit vereisen (zo nodig), in monotherapie of in associatie.[33]
- Langwerkende bèta$_2$-mimetica (LABA's) en langwerkende anticholinergica (LAMA's) worden als onderhoudsbehandeling aanbevolen bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico. De keuze voor een LAMA of LABA gebeurt best individueel, onder andere in functie van het profiel van ongewenste effecten. LAMA's lijken iets effectiever dan LABA's op het exacerbatierisico.[34 33]
- Bij COPD moeten LABA's niet systematisch samen met een inhalatiecorticosteroïd (ICS) gebruikt worden, dit in tegenstelling tot wat geldt voor astma.[34]
- De effecten van het toevoegen van een ICS op de symptomen en de longfunctie zijn zwakker bij COPD dan bij astma.[36 37] Met ICS is er een verhoogd risico van pneumonie.[32]
- Bij COPD-patiënten is een regelmatige herevaluatie van de risico-batenverhouding van het ICS nodig. Indien na enkele maanden behandeling met het ICS geen winst wordt vastgesteld, is het aan te raden deze behandeling te stoppen.[37 32 38]
- Indien monotherapie niet volstaat om de symptomen te controleren, of in geval van exacerbaties, bevelen de richtlijnen een associatie LABA + LAMA aan.[32 37 38] Sommige gegevens tonen een superioriteit van die associaties ten opzichte van ICS + LABA[39 40] [*zie Folia maart 2024*]. Met de associaties ICS + LABA is er een risico van pneumonie. De mogelijkheid een ICS te associëren met een LAMA werd niet onderzocht.[33]
- Tritherapie (LABA+LAMA+ICS) wordt door sommige richtlijnen[32 37] voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen en/of een hoog exacerbatierisico bij eosinofilie, wanneer ondanks behandeling met bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS) nog steeds exacerbaties optreden. Bij deze groep is er een vermindering van de exacerbaties en een lichte verbetering van de levenskwaliteit[41] , maar ook een verhoging van het risico op pneumonie. Sommige richtlijnen raden het gebruik van tritherapie bij patiënten zonder eosinofilie af, gezien het beperkt effect en verhoogd risico op pneumonie.[32 37]
- Dupilumab en mepolizumab hebben als indicatie in de SKP de behandeling van eosinofiele COPD niet gecontroleerd onder tritherapie [*zie 12.3.2.2.2.* en *12.3.2.2.3.*].
- De rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.[32]
- De rol van chronische toediening van (neo)macroliden bij COPD is zeer beperkt.[32] Een continue behandeling met macroliden (sterkste evidentie voor azithromycine) kan het risico op exacerbaties verlagen bij personen met aanhoudende exacerbaties ondanks optimale behandeling met inhalatoren. Volgens de richtlijn hebben ze enkel een plaats bij niet-rokers. Ze worden aangeraden bij personen onder LABA + LAMA met een eosinofielenwaarde van minder dan 100/µl. Bij personen met een hogere eosinofielenwaarde wordt bij voorkeur ook ICS opgestart. Wanneer er ondanks behandeling met LABA + LAMA + ICS exacerbaties optreden, kan ook bij deze groep een behandeling met macroliden overwogen worden.[32 37] Dit dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie.[32] Ook is er geen voordeel op de achteruitgang van de longfunctie en op de sterfte.[42 43] Ten slotte blijft er onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst.[32]
- Ambulante zuurstoftherapie is te overwegen bij ernstige hypoxemie.[44 45]
- Op basis van enkele studies wordt het gebruik van laaggedoseerde opioïden (offlabel) voorgesteld bij palliatieve patiënten met ernstige dyspneu, maar de gegevens zijn tegenstrijdig.[33 46 47] Bij het gebruik van hoge doses werd een verhoogde mortaliteit vastgesteld.[48]

- **Behandeling van COPD-exacerbaties.**[37 49]
  - Bij exacerbaties worden kortwerkende bèta$_2$-mimetica (SABA's) gestart[49] of wordt de dosis ervan verhoogd.[49]
  - In geval van ernstige exacerbatie zijn systemische corticosteroïden aangewezen (*zie 5.5.*) [49] aan

voldoende hoge dosis: 30 tot 40 mg (methyl)prednisolon per dag gedurende 5 dagen wat even doeltreffend is als 7 tot 14 dagen.[49 37]

- Of antibiotica worden toegevoegd, zal volgens de BAPCOC gids afhangen van de ernst van de opstoot en het infectieuze bacteriële karakter (dyspneu, koorts, hoeveelheid en kleur van het sputum, CRP-waarde, radiologisch infiltraat…), van de ernst van het chronisch lijden en van patiëntenkarakteristieken [*zie ook 11.5.2.8.* en BAPCOC].[50 37 49]

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van astma en COPD dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). Aanbevelingen voor de behandeling van astma en COPD bij ouderen zijn gebaseerd op extrapolaties van studies bij volwassenen. Het aantal studies bij ouderen is beperkt.
- Vanwege hun grotere kwetsbaarheid vormen oudere patiënten een doelgroep voor de vaccina-tie tegen influenza, pneumokokken, COVID-19 en RSV (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). Klinische gegevens over de werkelijke bescherming in die groepen zijn echter zeer beperkt.
- Bij de keuze van de behandeling bij ouderen dient rekening te worden gehouden met de comorbiditeiten, medicamenteuze interacties en het risico op ongewenste effecten.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de handlongcoördinatie en de inspiratiekracht.
  - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
  - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Er werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd voor de behandeling van astma en COPD bij oudere patiënten, *zie 5.5.*.

Toediening en posologie

- Voor inhalatiegeneesmiddelen bij astma en COPD zijn er verschillende toedieningsvormen beschikbaar. Bijzondere aandacht moet gaan naar de kenmerken van het hulpmiddel, de compatibiliteit van het hulpmiddel met de voorzetkamer, de inhalatietechniek, en het reinigen van herbruikbaar materiaal. Herhaalde evaluatie van de inhalatietechniek is wenselijk, zeker bij ouderen en kinderen. Een demonstratie met een placebo-toestel, gecombineerd met uitleg over de ziekte en advies over de aanpak van exacerbaties, reduceert het aantal COPD- of astma-exacerbaties met bijna 30% [*zie Folia januari 2020*] (instructiefilmpjes via *https://belgianrespiratorysociety.be/nl/inhalation-video*).
- In het kader van de behandeling van astma en COPD kan de apotheker, op vraag van de patiënt, de arts of de apotheker, een begeleidingsgesprek voor Goed Gebruik van Geneesmiddelen (GGG) voeren [*zie Folia september 2024*].
- *Dosisaerosol*
  - Het gaat om een oplossing of suspensie voor inhalatie in een spuitbus met een doseerventiel. Een aerosol wordt gecreëerd door verneveling dankzij vrijstelling van drijfgas of door mechanische energie (Respimat®).
  - Sommige systemen zijn uitgerust met een ademgestuurd doseerventiel (Autohaler®, K-haler®).
  - Het toevoegen van een voorzetkamer aan een dosisaerosol heeft het voordeel dat minder synchronisatie vereist is tussen het ogenblik van vrijstelling van de dosis en dat van inhalatie, en vermindert orofaryngeale depositie. Er wordt aangeraden de plastieken of metalen voorzetkamers

vóór het eerste gebruik en hierna wekelijks te reinigen met afwasmiddel; plastiek voorzetkamers worden best niet afgeveegd en worden aan de lucht gedroogd om het effect van statische elektriciteit op de wanden te minimaliseren.
    - Bij zuigelingen, jonge kinderen en sommige ouderen is voor elk inhalatiegeneesmiddel het gebruik van een dosisaerosol met een voorzetkamer te verkiezen. Bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt meestal ook een masker gebruikt. Sommige voorzetkamers geven een auditief signaal bij correct gebruik.
- *Inhalatiepoeder*
    - Het gaat om poeder in een inhalator. Soms is het inhalatiepoeder verdeeld in capsules of in een patroon voor gebruik in een inhalator. Het aerosol wordt gegenereerd door dispersie, hiervoor is een voldoende krachtige inhalatie vereist.
    - Deze vorm laat toe het ogenblik van vrijstelling van de dosis en dat van inhalatie te scheiden.
    - Bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij patiënten met een sterk afgenomen inhalatiekracht wordt poederinhalatie niet aanbevolen. Bij de andere patiënten is poederinhalatie een goed alternatief voor de dosisaerosol met voorzetkamer.
- Het drijfgas dat wordt gebruikt in dosisaerosolen draagt bij tot het broeikaseffect [*zie Folia juni 2023*]. Het schadelijkste gas is HFA 227ea (> 20 kg CO2-equivalenten/inhalator), gevolgd door HFA 134a (1-20 kg CO2-equivalenten/inhalator). Het gas HFO-1234ze(E) heeft de kleinste impact [*zie Folia april 2026*]. In ons Repertorium worden de dosisaerosolen met HFA-gas aangeduid door de vermelding “HFA” ter hoogte van de specialiteit. Inhalatoren die een aerosol creëren door mechanische energie (Respimat®) en inhalatiepoeders bevatten geen drijfgas. De keuze van het type inhalator hangt af van de patiëntkenmerken. Wanneer de patiënt in aanmerking komt voor een inhalatiepoeder of een dosisaerosol zonder drijfgas, kan men hiervoor opteren omdat het milieuvriendelijker is.
- *Verneveloplossing of -suspensie*
    - De longdepositie is met de vernevelaar lager dan met een dosisaerosol met voorzetkamer; chronisch gebruik van een vernevelaar is alleen aangewezen wanneer correct gebruik van een dosisaerosol met voorzetkamer niet mogelijk is.
    - Om een efficiënte verneveling te bewerkstelligen, wordt best een totaal volume van 3 tot 4 ml gebruikt, eventueel door aan te lengen met fysiologische zoutoplossing, en een gevalideerde vernevelaar.
    - Het is belangrijk dat er zo weinig mogelijk contact is van de ogen met bronchodilatoren, gezien het risico van een glaucoomaanval bij patiënten met geslotenhoekglaucoom. In dat geval gebruikt men best een mondstuk in plaats van een masker.
    - Vernevelaars veroorzaken een risico op verspreiding van pathogenen. Reinigen van de vernevelaar is belangrijk om het risico van contaminatie met pathogenen zoals Pseudomonas zo laag mogelijk te houden.

4.1.1. Bèta$_2$-mimetica

Het effect van bèta$_2$-mimetica bij bronchospasme berust vooral op bronchodilatatie door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen, maar ook op protectie tegen allerlei prikkels, dit door stimulatie van de bèta$_2$-receptoren. Er zijn kortwerkende bèta$_2$-mimetica (*short acting beta$_2$-agonists* of SABA’s: fenoterol, salbutamol) en langwerkende bèta$_2$-mimetica (*long acting bèta$_2$-agonists* of LABA's: formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, vilanterol).

Plaatsbepaling

- *Astma*
    - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1*.
    - Kortwerkende bèta$_2$-mimetica (SABA’s) kunnen gebruikt worden bij symptomen (zo nodig). Het gebruik van een SABA als monotherapie gaat gepaard met een verhoogd risico op een exacerbatie.

Daarom moet deze altijd worden gecombineerd met een inhalatiecorticosteroïd (ICS), hetzij naar behoefte, hetzij als dagelijkse onderhoudsbehandeling, afhankelijk van de ernst van het astma.[8 9 10], *zie ook Folia november 2025*.

- De langwerkende bèta$_2$-mimetica (LABA's) worden bij astma steeds in associatie met inhalatiecorticosteroïden (ICS) gebruikt[51] : er zijn aanwijzingen van een toename van het aantal exacerbaties en verhoogde sterfte wanneer ze niet in associatie met ICS gebruikt worden.[27]
- Bij patiënten met licht astma en risico op exacerbaties is ICS + een snelwerkende LABA (formoterol) wanneer de symptomen het vereisen (zo nodig) een werkzame en veilige behandeling (AIR-strategie).[52 27]
- Bij matig tot ernstig astma wordt een onderhoudsbehandeling gestart met ICS of ICS + LABA. Er kan gekozen worden om ICS + snelwerkend LABA (formoterol) zowel als onderhoudsbehandeling als bij klachten (zo nodig) in te zetten (MART-strategie).[51 52]
- De evidentie van doeltreffendheid en gebruiksveiligheid van LABA's bij kinderen, zeker onder de 12 jaar, is beperkter dan bij volwassenen. Het beoordelen van de risico-batenverhouding is dan ook moeilijker.

- **Inspanningsastma:**
  - Bèta$_2$-mimetica via inhalatie hebben een plaats in de preventie en behandeling van inspanningsastma (d.w.z. 10 tot 15 minuten vóór de inspanning voor kortwerkende bèta2-mimetica en 30 minuten vóór de inspanning voor de langwerkende bèta$_2$-mimetica formoterol en salmeterol)[20 21] en als behandeling van inspanningsastma.
- **Wheezing bij jonge kinderen:**
  - Bij kinderen jonger dan 5 jaar met een acute wheezing-episode niet te wijten aan bronchiolitis zijn bronchodilatoren via inhalatie steeds aangewezen. Hierbij wordt een kortwerkend bèta2-mimeticum gebruikt.[6 7] Bij afwezigheid van respons of optreden van alarmsymptomen is dringende hospitalisatie vereist [*zie Folia februari 2017*].[6]
- *COPD*: Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1*.
  - Kortwerkende bèta$_2$-mimetica (SABA's) en kortwerkende anticholinergica (SAMA's) worden aanbevolen bij lichte vormen van COPD wanneer de symptomen dit vereisen (*zo nodig*), in monotherapie of in associatie.[33]
  - Langwerkende bèta$_2$-mimetica (LABA's) en langwerkende anticholinergica (LAMA's) worden als onderhoudsbehandeling aanbevolen bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico. De keuze voor een LAMA of LABA gebeurt best individueel, onder andere in functie van het profiel van ongewenste effecten. LAMA's lijken iets effectiever dan LABA's op het exacerbatierisico.[34 33]
  - Indien monotherapie niet volstaat om de symptomen te controleren, of in geval van exacerbaties, bevelen de richtlijnen een associatie LABA + LAMA aan.[32 37 38] Sommige gegevens tonen een superioriteit van die associaties ten opzichte van ICS + LABA[39 40] [*zie Folia maart 2024*]. Met de associaties ICS + LABA is er een risico van pneumonie.[33]
  - Tritherapie (LABA+LAMA+ICS) wordt door sommige richtlijnen[32 37 38] voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen en/of een hoog exacerbatierisico bij eosinofilie, wanneer ondanks behandeling met bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS) nog steeds exacerbaties optreden. Bij deze groep is er een vermindering van de exacerbaties en een lichte verbetering van de levenskwaliteit[41] , maar ook een verhoging van het risico op pneumonie. Sommige richtlijnen raden het gebruik van tritherapie bij patiënten zonder eosinofilie af, gezien het beperkt effect en het verhoogd risico op pneumonie.[32 37]
- Voor het gebruik van bèta$_2$-mimetica in het kader van tocolyse, *zie 6.4.2*.
- Geen enkele richtlijn stelt één van de verschillende bèta$_2$-mimetica voor als eerste keuze.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortwerkende bèta$_2$-mimetica: zo nodig behandeling van astma en COPD, preventie en behandeling van inspanningsastma, preventie van astmasymptomen ten gevolge van blootstelling aan allergenen.

- Formoterol en salmeterol: ook preventie van inspanningsastma.
- Formoterol, salmeterol en vilanterol: onderhoudsbehandeling van astma (in combinatie met ICS) en van COPD volgens een vast schema.
- Formoterol (+ ICS, zie “Plaatsbepaling”): ook *rescue* medicatie bij astma (zo nodig).
- Indacaterol en olodaterol: enkel onderhoudsbehandeling van COPD.
- Salbutamol injecteerbaar: tocolyse en status asthmaticus.

Contra-indicaties

- Voor de contra-indicaties van salbutamol bij i.v. gebruik als tocolyticum: *zie 6.4.2*.

Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening.
- Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren.
- Palpitaties, tachycardie, verhoogde bloeddruk, aritmieën (zelden).
- Hypokaliëmie bij hoge doses bij parenterale toediening of na verneveling.
- Zelden: paradoxale bronchospasmen (vooral bij jonge kinderen); tijdelijke verhoogde lactaatspiegel.
- Voor de ongewenste effecten van salbutamol bij tocolyse, *zie 6.4.2*.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
  - Voor bèta$_2$-mimetica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.
    - Salbutamol, salmeterol en formoterol: de gegevens zijn talrijk en geruststellend.
    - Indacaterol, olodaterol en vilanterol: de gegevens zijn beperkter, en hun systemische absorptie is niet verwaarloosbaar (ongeveer 30%).
    - Fenoterol: de gegevens zijn beperkt maar de systemische absorptie is laag.
  - Het relaxerende effect van bèta$_2$-mimetica op de baarmoederwand is bij inhalatie veel geringer dan bij systemische toediening, maar voorzichtigheid is toch geboden in verband met mogelijke uterusatonie.
  - In geval van systemische toediening of misbruik van de inhalatievormen kort voor de bevalling is er een risico op tachycardie, hypoglykemie of tremor bij de pasgeborene.
  - Voor het gebruik van bèta$_2$-mimetica in het kader van tocolyse, *zie 6.4.2*.
- Borstvoeding
  - De bèta$_2$-mimetica worden slechts in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.
  - Salbutamol wordt al lange tijd gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven, zonder dat er ongewenste effecten werden gemeld bij de zuigelingen.
  - De gegevens over de andere bèta$_2$-mimetica zijn zeer beperkt, maar het is weinig waarschijnlijk dat ze een negatief effect kunnen hebben op de zuigeling.

Oudere patiënten

- Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1.*.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de

juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
  - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
  - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verminderd effect van bèta$_2$-mimetica bij associëren met bèta-blokkers (zeker de niet-selectieve), ook bij gebruik van de bèta-blokkers in de vorm van oogdruppels (*zie 1.5.*).
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van middelen die hypokaliëmie uitlokken, bv. diuretica of theofylline.
- Indacaterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Salmeterol is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Vilanterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met hyperthyreoïdie of instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen bèta$_2$-mimetica voorzichtig te worden gebruikt.
- Verneveloplossing: elk contact van de oplossing met de ogen vermijden.

Toediening en posologie

- De bèta$_2$-mimetica worden meestal via inhalatie toegediend (*zie 4.1.*).
- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.

4.1.1.1. Kortwerkende bèta$_2$-mimetica (SABA's)

4.1.1.2. Langwerkende bèta$_2$-mimetica (LABA's)

4.1.2. Anticholinergica

Het effect van anticholinergica bij bronchospasme berust vooral op bronchodilatatie door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen, maar ook op protectie tegen allerlei prikkels, dit door blokkeren van de muscarinereceptoren. Deze middelen hebben ook secretieremmende effecten, evenwel klinisch minder relevant.
Er zijn kortwerkende anticholinergica (*short acting muscarinic antagonists* of SAMA's: ipratropium) en langwerkende anticholinergica (*long-acting muscarinic antagonists of LAMA's*: aclidinium, glycopyrronium, tiotropium en umeclidinium).

Plaatsbepaling

- De hinderlijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik van anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*) worden bij

toediening via inhalatie grotendeels vermeden.

- Asthme:
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1*.
  - SAMA's kunnen een additief bronchodilaterend effect geven bij dit van de kortwerkende bèta$_2$-mimetica[8] [17] [15] NHG-Standaard Astma bij volwassenen) (*short acting beta$_2$-agonists* of SABA's), of kunnen een alternatief zijn in geval van contra-indicatie voor SABA's.[8] Anticholinergica werken trager dan bèta$_2$-mimetica.[8]
  - Een langwerkend anticholinergicum (LAMA), wordt voorgesteld als *add-on* behandeling (tritherapie ICS + LABA + LAMA), als alternatief voor het verhogen van de dosis ICS + LABA, bij personen met persisterende luchtwegobstructie ondanks optimale behandeling met LABA + matige doses ICS.[9] [8] [17] [15] Toevoegen van een LAMA zou het exacerbatierisico kunnen verminderen, maar lijkt de levenskwaliteit of de mortaliteit niet te beïnvloeden.[29] [8] Alleen Glycopyrronium (bij volwassenen) en tiotropium (bij volwassenen en uitzonderlijk bij kinderen vanaf 6 jaar) hebben deze indicatie in de SKP.
  - Aclidinium en umeclidinium: de behandeling van astma wordt niet opgenomen als indicatie in de SKP van deze middelen.
- COPD:
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1*.
  - Anticholinergica via inhalatie worden vooral gebruikt bij COPD. Ze kunnen alleen gegeven worden of, toegevoegd aan bèta$_2$-mimetica, een bijkomend effect geven[32] . LAMA's lijken iets effectiever dan LABA's op het exacerbatierisico[32] .
  - Glycopyrronium: *zie Folia januari 2019*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortwerkende anticholinergica: symptomatische behandeling van astma en COPD (zo nodig).
- Langwerkende anticholinergica: onderhoudsbehandeling van COPD.
- Tiotropium: ook onderhoudsbehandeling van ernstig astma (in combinatie met een ICS + LABA).

Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening. Anticholinerge ongewenste effecten zijn onder andere: monddroogte, hartkloppingen, obstipatie, moeilijke mictie, urineretentie (*zie Inl.6.2.3*.).
- De mogelijkheid van ernstige cardiale ongewenste effecten door LAMA's blijft controversieel maar recente gegevens zijn geruststellend; er bestaat echter nog steeds een vermoeden van cardiovasculaire events bij het begin van de behandeling of bij een verhoging van de dosis.[53]
- Zelden: paradoxale bronchospasmen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
  - Voor anticholinergica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.
- Borstvoeding
  - De hoeveelheid anticholinergica die in het plasma van de moeder terechtkomt en de opname via de spijsvertering van het kind zijn zeer laag. Het risico op ongewenste effecten bij het kind is

onwaarschijnlijk.

Oudere patiënten

- *Zie 4.1.*>Plaatsbepaling>Oudere patiënten.
- Oudere patiënten zijn gevoeliger aan anticholinerge effecten en een dosisvermindering kan nodig zijn.
- Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met een onstabiele cardiovasculaire aandoening, geslotenhoekglaucoom, uitgesproken prostaathypertrofie of urineretentie ten gevolge van obstructie t.h.v. de blaashals.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
  - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur.
  - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (*zie Inl.6.2.3.*).
- Umeclidinium is een substraat van CYP2D6 en P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen vermijden: risico van verergering van geslotenhoekglaucoom, pijn of onaangenaam gevoel in de ogen, visusstoornissen en cornea-oedeem.
- Bij patiënten met hyperthyroïdie of instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen anticholinergica voorzichtig te worden gebruikt (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
- Voorzichtigheid is geboden bij prostaathypertrofie, obstructie van de blaas of geslotenhoekglaucoom.

Toediening en posologie

- *Zie 4.1.* i.v.m. de toedieningsvormen voor inhalatie.

4.1.2.1. Kortwerkende anticholinergica (SAMA's)

4.1.2.2. Langwerkende anticholinergica (LAMA's)

4.1.3. Bèta$_2$-mimeticum + anticholinergicum

Plaatsbepaling

- Astma
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1.*
  - De associatie van een kortwerkend bèta$_2$-mimeticum (SABA) en een kortwerkend anticholinergicum (SAMA) wordt zo nodig gebruikt bij symptomen of bij een exacerbatie.
- COPD
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *voir 4.1.*

- Indien monotherapie niet volstaat om de symptomen te controleren, of in geval van exacerbaties, bevelen de richtlijnen een associatie LABA + LAMA aan als onderhoudsbehandeling.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Associaties van kortwerkende middelen: zo nodig bij astma en COPD.
- Associaties van langwerkende middelen: onderhoudsbehandeling van COPD volgens een vast schema.

Contra-indicaties

- Voor de contra-indicaties van salbutamol bij i.v. gebruik als tocolyticum: *zie 6.4.2*.

Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening.
- Bèta$_2$-mimetica:
  - Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren.
  - Palpitaties, tachycardie, verhoogde bloeddruk, aritmieën (zelden).
  - Hypokaliëmie bij hoge doses bij parenterale toediening of na verneveling.
  - Zelden: paradoxale bronchospasmen (vooral bij jonge kinderen); tijdelijke verhoogde lactaatspiegel.
- Anticholinergica
  - Anticholinerge ongewenste effecten zijn onder andere: monddroogte, hartkloppingen, obstipatie, moeilijke mictie, urineretentie (*zie Inl.6.2.3.*).
  - De mogelijkheid van ernstige cardiale ongewenste effecten door LAMA's blijft controversieel maar recente gegevens zijn geruststellend; er bestaat echter nog steeds een vermoeden van cardiovasculaire events bij het begin van de behandeling of bij een verhoging van de dosis.[53]
  - Zelden: paradoxale bronchospasmen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
  - Voor zowel bèta$_2$-mimetica als anticholinergica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.
    - Salbutamol, salmeterol en formoterol: de gegevens zijn talrijk en geruststellend.
    - Indacaterol, olodaterol en vilanterol: de gegevens zijn beperkter, en hun systemische absorptie is niet verwaarloosbaar (ongeveer 30%).
    - Fenoterol: de gegevens zijn beperkt maar de systemische absorptie is laag.
  - Het relaxerende effect van bèta$_2$-mimetica op de baarmoederwand is bij inhalatie veel geringer dan bij systemische toediening, maar voorzichtigheid is toch geboden in verband met mogelijke uterusatonie.
  - In geval van systemische toediening of misbruik van de inhalatievormen van bèta$_2$-mimetica kort voor de bevalling is er een risico op tachycardie, hypoglykemie of tremor bij de pasgeborene.
  - Voor het gebruik van bèta$_2$-mimetica in het kader van tocolyse, *zie 6.4.2.*.
- Borstvoeding
  - De bèta$_2$-mimetica worden slechts in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.
  - Salbutamol wordt al lange tijd gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven, zonder dat er

ongewenste effecten werden gemeld bij de zuigelingen.
    - De gegevens over de andere bèta$_2$-mimetica zijn zeer beperkt, maar het is weinig waarschijnlijk dat ze een negatief effect kunnen hebben op de zuigeling.
    - De hoeveelheid anticholinergica die in het plasma van de moeder terechtkomt en de opname via de spijsvertering van het kind zijn zeer laag. Het risico op ongewenste effecten bij het kind is onwaarschijnlijk.

Oudere patiënten

- Anticholinergica
    - Oudere patiënten zijn gevoeliger aan anticholinerge effecten en een dosisvermindering kan nodig zijn.
    - Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met een onstabiele cardiovasculaire aandoening, geslotenhoekglaucoom, uitgesproken prostaathypertrofie of urineretentie ten gevolge van obstructie t.h.v. de blaashals.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
    - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
    - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Bèta$_2$-mimetica
    - Verminderd effect van bèta$_2$-mimetica bij associëren met bèta-blokkers (zeker de niet-selectieve), ook bij gebruik van de bèta-blokkers in de vorm van oogdruppels (*zie 1.5.*).
    - Verhoogd risico van hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van middelen die hypokaliëmie uitlokken, bv. diuretica of theofylline.
    - Indacaterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
    - Salmeterol is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
    - Vilanterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Anticholinergica
    - Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (*zie Inl.6.2.3.*).
    - Umeclidinium is een substraat van P-gpp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen vermijden: risico van verergering van geslotenhoekglaucoom, pijn of onaangenaam gevoel in de ogen, visusstoornissen en cornea-oedeem.
- Bij patiënten met hyperthyroïdie of instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen bèta$_2$-mimetica en anticholinergica voorzichtig te worden gebruikt (zie rubriek *"Ongewenste effecten"*).
- Voorzichtigheid is geboden bij prostaathypertrofie, obstructie van de blaas of geslotenhoekglaucoom

4.1.4. Inhalatiecorticosteroïden (ICS)

De inhalatiecorticosteroïden (ICS) zijn vooral actief door hun anti-inflammatoire werking, en zijn in het bijzonder doeltreffend bij een eosinofiele ontsteking van de luchtwegen, waargenomen bij astma en sommige vormen van COPD.

Plaatsbepaling

- Astma:
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1.*
  - Inhalatiecorticosteroïden zijn de basis van de onderhoudsbehandeling.[51]
  - Systemische toediening van corticosteroïden kan nodig zijn bij een ernstige astma-aanval en bij ernstig astma.[54]
- COPD:
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1.*
  - De doeltreffendheid van de ICS is alleen aangetoond bij patiënten met COPD die frequente exacerbaties vertonen.[34] Volgens de GOLD-aanbevelingen hebben ze vooral een rol bij COPD-patiënten met een astmatische component en in geval van eosinofilie ⩾ 300/µl.[55] [34]
  - Systemische toediening van corticosteroïden kan nodig zijn bij ernstige COPD-exacerbatie.[56]
- Sommige hulpmiddelen stellen ultrafijne partikeltjes vrij, wat een betere longdepositie toelaat; een extra klinisch voordeel van deze vormen is niet bewezen.[57]
- Acute laryngitis subglottica (pseudokroep): verneveling van corticosteroïden heeft een bewezen plaats bij ernstige vormen (in combinatie met andere maatregelen); voor minder ernstige vormen wordt orale toediening van corticosteroïden voorgesteld.[58] [59]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling.
- COPD: onderhoudsbehandeling van bepaalde ernstige vormen van COPD.

Contra-indicaties

- Longtuberculose.

Ongewenste effecten

- Systemische ongewenste effecten (*zie 5.5.*), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses; bijnierschorsinsufficiëntie bij kinderen is vastgesteld bij dagdoses vanaf 800 µg budesonide of equivalent; andere systemische ongewenste effecten zoals vertraagde groei worden gezien bij lagere doses, en een gering negatief effect op de uiteindelijke lengte is niet uit te sluiten. Bij volwassenen is er mogelijk een verhoogd fractuurrisico.
- Heesheid, faryngitis en orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch; het risico van candidose kan verminderd worden door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
- Verhoogd risico van pneumonie bij gebruik bij COPD.[32]
- Risico op infectie met mycobacteriën.
- Bij hoge dosissen: verhoogd risico op majeure cardiovasculaire events, aritmie, longembolie en pneumonie (zeldzaam, *zie Folia mei 2025*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van

astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
    - De gegevens over het gebruik van *inhalatiecorticosteroïden* tijdens de zwangerschap zijn talrijk en geruststellend.
- Borstvoeding
    - Inhalatiecorticosteroïden worden slechts in zeer geringe mate systemisch opgenomen en nog minder uitgescheiden in de moedermelk. Het is weinig waarschijnlijk dat het gebruik ervan tijdens de periode van borstvoeding schadelijk is voor het kind.

Oudere patiënten

- *Zie 4.1.*>Plaatsbepaling>Oudere patiënten.
- Risico van systemische ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses, vooral bij comorbiditeiten: daling van de botdensiteit, cataract, openhoekglaucoom, verdunning van de huid en huidletsels.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
    - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
    - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Budesonide en fluticason zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) met risico van systemische effecten (o.a. syndroom van Cushing) bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren (onder andere de combinatie van fluticason en ritonavir). Budesonide is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Mometason is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) en geeft een risico op systemische ongewenste effecten, (met name het syndroom van Cushing) wanneer gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers.

Bijzondere voorzorgen

- Vooral bij oudere patiënten: risico van systemische ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses, vooral bij comorbiditeiten: daling van de botdensiteit, cataract, openhoekglaucoom, verdunning van de huid en huidletsels.
- Verneveloplossing: elk contact van de oplossing met de ogen vermijden.

Toediening en posologie

- Het risico van candidose kan worden verminderd door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het

Kinderformularium en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.

- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van de ernst van de aandoening en het totale behandelingsschema; de dosis wordt ook bepaald door de toedieningsvorm (dosisaerosol met of zonder voorzetkamer, inhalatiepoeder, oplossing of suspensie voor verneveling, *zie 4.1.*).
- De behandeling wordt meestal gestart aan lage doses, welke eventueel kunnen verhoogd worden rekening houdend met het feit dat de risico-batenverhouding vooral gunstig is bij lage doses.
- Eens de toestand stabiel is, moet getracht worden de dosis te verminderen.

4.1.4.1. Aerosol of poeder

4.1.4.2. Verneveling

4.1.5. Langwerkend bèta$_2$-mimeticum + inhalatiecorticosteroïd (LABA + ICS)

Plaatsbepaling

- Astma:
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD, *zie 4.1.*
  - Associaties van een langwerkend bèta$_2$-mimeticum (LABA) en een inhalatiecorticosteroïd (ICS) kunnen gebruikt worden voor de onderhoudsbehandeling van persisterend astma. Eens het astma goed gecontroleerd is, moet overwogen worden de LABA's te stoppen, en verder alleen met ICS te behandelen, de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen, of (enkel voor formoterol) over te stappen naar een on-demand strategie (zo nodig).[27]
- COPD:
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD *zie 4.1.*
  - De combinatie van LABA+ICS kan gebruikt worden als onderhoudsbehandeling indien monotherapie niet volstaat om de symptomen te controleren of in geval van exacerbaties. Volgens de richtlijnen geniet de combinatie LABA + LAMA echter de voorkeur, onder meer vanwege het verhoogd risico op pneumonie bij gebruik van ICS.[33 32 39 40] [*zie Folia maart 2024*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling bij onvoldoende controle met een ICS alleen. Sommige combinaties met formoterol kunnen ook zo nodig gebruikt worden.
- COPD met frequente exacerbaties. Niet alle specialiteiten hebben de indicatie COPD in de SKP.

Contra-indicaties

- Longtuberculose.

Ongewenste effecten

- Bèta$_2$-mimetica
  - Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening.
  - Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren.
  - Palpitaties, tachycardie, verhoogde bloeddruk, aritmieën (zelden).
  - Hypokaliëmie bij hoge doses bij parenterale toediening of na verneveling.
  - Zelden: paradoxale bronchospasmen (vooral bij jonge kinderen); tijdelijke verhoogde lactaatspiegel.
- Inhalatiecorticosteroïden
  - Systemische ongewenste effecten (*zie 5.5.*), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses; bijnierschorsinsufficiëntie bij kinderen is vastgesteld bij dagdoses vanaf 800 µg budesonide of equivalent; andere systemische ongewenste effecten zoals vertraagde groei worden gezien bij lagere doses, en een gering negatief effect op de uiteindelijke lengte is niet uit te sluiten. Bij volwassenen is

er mogelijk een verhoogd fractuurrisico.
- Heesheid, faryngitis en orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch; het risico van candidose kan verminderd worden door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
- Verhoogd risico van pneumonie bij gebruik bij COPD.[32]
- Risico op infectie met mycobacteriën.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
  - Bèta$_2$-mimetica
    - Voor bèta$_2$-mimetica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.
      - Salbutamol, salmeterol en formoterol: de gegevens zijn talrijk en geruststellend.
      - Indacaterol, olodaterol en vilanterol: de gegevens zijn beperkter, en hun systemische absorptie is niet verwaarloosbaar (ongeveer 30%).
      - Fenoterol: de gegevens zijn beperkt maar de systemische absorptie is laag.
    - Het relaxerende effect van bèta2-mimetica op de baarmoederwand is bij inhalatie veel geringer dan bij systemische toediening, maar voorzichtigheid is toch geboden in verband met mogelijke uterusatonie.
    - In geval van systemische toediening of misbruik van de inhalatievormen kort voor de bevalling is er een risico op tachycardie, hypoglykemie of tremor bij de pasgeborene.
  - Inhalatiecorticosteroïden
    - De gegevens over het gebruik van inhalatiecorticosteroïden tijdens de zwangerschap zijn talrijk en geruststellend.
- Borstvoeding
  - De bèta$_2$-mimetica worden slechts in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.
  - Salbutamol wordt al lange tijd gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven, zonder dat er ongewenste effecten werden gemeld bij de zuigelingen.
  - De gegevens over de andere bèta$_2$-mimetica zijn zeer beperkt, maar het is weinig waarschijnlijk dat ze een negatief effect kunnen hebben op de zuigeling.
  - Inhalatiecorticosteroïden worden slechts in zeer geringe mate systemisch opgenomen en nog minder uitgescheiden in de moedermelk. Het is weinig waarschijnlijk dat het gebruik ervan tijdens de periode van borstvoeding schadelijk is voor het kind.

Oudere patiënten

- Verhoogd risico van systemische ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses inhalatiecorticosteroïden, vooral bij comorbiditeiten: daling van de botdensiteit, cataract, openhoekglaucoom, verdunning van de huid en huidletsels.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
  - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met

een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
    - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Bèta$_2$-mimetica
    - Verminderd effect van bèta$_2$-mimetica bij associëren met bèta-blokkers (zeker de niet-selectieve), ook bij gebruik van de bèta-blokkers in de vorm van oogdruppels (*zie 1.5.*).
    - Verhoogd risico van hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van middelen die hypokaliëmie uitlokken, bv. diuretica of theofylline.
    - Indacaterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
    - Salmeterol is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
    - Vilanterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Inhalatiecorticosteroïden
    - Budesonide en fluticason zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) met risico van systemische effecten (o.a. syndroom van Cushing) bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren (onder andere de combinatie van fluticason en ritonavir). Budesonide is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
    - Mometason is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Verneveloplossing: elk contact van de oplossing met de ogen vermijden.
- Bèta$_2$-mimetica
    - Bij patiënten met hyperthyreoïdie of instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen bèta2-mimetica voorzichtig te worden gebruikt.
- Inhalatiecorticosteroïden
    - Vooral bij oudere patiënten: risico van systemische ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses, vooral bij comorbiditeiten: daling van de botdensiteit, cataract, openhoekglaucoom, verdunning van de huid en huidletsels.

Toediening en posologie

- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.
- Zeker bij kinderen moeten de doses LABA + ICS om gecontroleerd astma te bekomen, zo laag mogelijk gehouden worden.

4.1.6. Langwerkend bèta$_2$-mimeticum + langwerkend anticholinergicum + inhalatiecorticosteroïd (LABA + LAMA + ICS)

Plaatsbepaling

- Astma:
    - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD *zie 4.1.*

- Umeclidinium heeft de behandeling van astma niet als indicatie in de SKP.
- COPD:
  - Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD *zie 4.1.*
  - Tritherapie op basis van LABA + LAMA + ICS wordt voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen wanneer ondanks bitherapie (LAMA +LABA of LABA + ICS)[34] [33] minstens twee matige of ernstige exacerbaties of een exacerbatie met nood tot hospitalisatie optreden, vooral in geval van eosinofilie ⩾ 300/µl.[34] De klinische meerwaarde van tritherapie is onduidelijk: er wordt een lichte daling van het aantal exacerbaties waargenomen, vooral in geval van eosinofilie > 300/µL, en een lichte winst op de levenskwaliteit. Er wordt echter ook een verhoogd risico van pneumonie vastgesteld.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Formoterol + glycopyrronium + beclometason: onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD bij volwassenen bij wie bitherapie op basis van ICS+LABA of LAMA+LABA onvoldoende werkzaam is en onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen die onvoldoende onder controle zijn met bitherapie.
- Formoterol + glycopyrronium + budesonide: onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD bij volwassenen bij wie bitherapie op basis van ICS+LABA of LAMA+LABA onvoldoende werkzaam is.
- Indacaterol + glycopyrronium + mometason: onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen die onvoldoende onder controle zijn met bitherapie.
- Vilanterol + umeclidinium + fluticason: onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD bij volwassenen bij wie bitherapie op basis van ICS+LABA of LAMA+LABA onvoldoende werkzaam is.

Contra-indicaties

- Longtuberculose.

Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening.
- Bèta$_2$-mimetica
  - Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren.
  - Palpitaties, tachycardie, verhoogde bloeddruk, aritmieën (zelden).
  - Hypokaliëmie bij hoge doses bij parenterale toediening of na verneveling.
  - Zelden: paradoxale bronchospasmen (vooral bij jonge kinderen); tijdelijke verhoogde lactaatspiegel.
- Anticholinergica
  - Anticholinerge ongewenste effecten zijn onder andere: monddroogte, hartkloppingen, obstipatie, moeilijke mictie, urineretentie (*zie Inl.6.2.3.*).
  - De mogelijkheid van ernstige cardiale ongewenste effecten door LAMA's blijft controversieel maar recente gegevens zijn geruststellend; er bestaat echter nog steeds een vermoeden van cardiovasculaire events bij het begin van de behandeling of bij een verhoging van de dosis.[53]
  - Zelden: paradoxale bronchospasmen.
- Inhalatiecorticosteroïden
  - Systemische ongewenste effecten (*zie Inl.5.5.*), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses; bijnierschorsinsufficiëntie bij kinderen is vastgesteld bij dagdoses vanaf 800 µg budesonide of equivalent; andere systemische ongewenste effecten zoals vertraagde groei worden gezien bij lagere doses, en een gering negatief effect op de uiteindelijke lengte is niet uit te sluiten. Bij volwassenen is er mogelijk een verhoogd fractuurrisico.
  - Heesheid, faryngitis en orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch; het risico van candidose kan verminderd worden door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
  - Verhoogd risico van pneumonie bij gebruik bij COPD.[32]
  - Risico op infectie met mycobacteriën.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
  - Bèta$_2$-mimetica en anticholinergica
    - Voor bèta$_2$-mimetica en anticholinergica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.
      - Salbutamol, salmeterol en formoterol: de gegevens zijn talrijk en geruststellend.
      - Indacaterol, olodaterol en vilanterol: de gegevens zijn beperkter, en hun systemische absorptie is niet verwaarloosbaar (ongeveer 30%).
      - Fenoterol: de gegevens zijn beperkt maar de systemische absorptie is laag.
    - Het relaxerende effect van bèta2-mimetica op de baarmoederwand is bij inhalatie veel geringer dan bij systemische toediening, maar voorzichtigheid is toch geboden in verband met mogelijke uterusatonie.
    - In geval van systemische toediening of misbruik van de inhalatievormen kort voor de bevalling is er een risico op tachycardie, hypoglykemie of tremor bij de pasgeborene.
  - Inhalatiecorticosteroïden
    - De gegevens over het gebruik van *inhalatiecorticosteroïden* tijdens de zwangerschap zijn talrijk en geruststellend.
- Borstvoeding
  - De hoeveelheid van de bestanddelen die overgaat in de moedermelk en wordt opgenomen via de spijsvertering van het kind is zeer laag/ Het risico op ongewenste effecten bij het kind is onwaarschijnlijk.

Oudere patiënten

- Anticholinergica
  - Oudere patiënten zijn gevoeliger aan anticholinerge effecten en een dosisvermindering kan nodig zijn.
  - Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met een onstabiele cardiovasculaire aandoening, geslotenhoekglaucoom, uitgesproken prostaathypertrofie of urineretentie ten gevolge van obstructie t.h.v. de blaashals.
- Inhalatiecorticosteroïden
  - Risico van systemische ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses, vooral bij comorbiditeiten: daling van de botdensiteit, cataract, openhoekglaucoom, verdunning van de huid en huidletsels.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
  - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
  - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor

oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Bèta$_2$-mimetica
  - Verminderd effect van bèta2-mimetica bij associëren met bèta-blokkers (zeker de niet-selectieve), ook bij gebruik van de bèta-blokkers in de vorm van oogdruppels (*zie 1.5.*).
  - Verhoogd risico van hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van middelen die hypokaliëmie uitlokken, bv. diuretica of theofylline.
  - Indacaterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
  - Salmeterol is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
  - Vilanterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Anticholinergica
  - Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (*zie Inl.6.2.3.*).
  - Umeclidinium is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Inhalatiecorticosteroïden
  - Budesonide en fluticason zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) met risico van systemische effecten (o.a. syndroom van Cushing) bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren (onder andere de combinatie van fluticason en ritonavir). Budesonide is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
  - Mometason is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met hyperthyreoïdie of instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen bèta$_2$-mimetica en anticholinergica voorzichtig te worden gebruikt.
- Anticholinergica: voorzichtigheid is geboden bij prostaathypertrofie, obstructie van de blaas of geslotenhoekglaucoom.
- Inhalatiecorticosteroïden: Vooral bij oudere patiënten: risico van systemische ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses, vooral bij comorbiditeiten: daling van de botdensiteit, cataract, openhoekglaucoom, verdunning van de huid en huidletsels.
- Verneveloplossing: elk contact van de oplossing met de ogen vermijden.

4.1.7. Leukotrieenreceptorantagonisten

De leukotrieenreceptorantagonisten hebben zowel anti-inflammatoire als bronchodilaterende eigenschappen.

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD *zie 4.1.*
- Astma: De leukotrieenreceptorantagonisten in monotherapie kunnen in milde gevallen een alternatief zijn bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS. Hun effect is beperkter en er is een risico van zeldzame, maar potentieel ernstige neuropsychiatrische ongewenste effecten [*zie Folia augustus 2021*].[28] Bij ernstiger astma en bij onvoldoende antwoord op ICS kunnen ze er worden aan toegevoegd en zijn ze een alternatief voor het associëren van een LABA aan een ICS.[17] Maar ICS +leukotrieenreceptorantagonist (LTRA) is minder effectief dan ICS + LABA.[8]
- Montelukast heeft ook de preventie van inspanningsastma als indicatie in de SKP. Er zijn zeer weinig gegevens die deze indicatie onderbouwen.[20]
- Montelukast blijkt bij allergische rinoconjunctivitis (hooikoorts) niet doeltreffender dan de orale H1-

antihistaminica.[60] Er zijn voor montelukast veel minder gegevens (*zie 12.4.1.*). Allergische rinoconjunctivitis wordt niet als indicatie vermeld in de SKP.
- Leukotrieenreceptorantagonisten hebben geen plaats bij COPD en hebben deze indicatie niet in de SKP.[34]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling, preventie van inspanningsgebonden astma.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen met zelden hyperbilirubinemie en hepatitis.
- Zelden: neuropsychiatrische stoornissen zoals abnormale dromen, slapeloosheid, prikkelbaarheid, angst, agitatie, hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten en gedrag, obsessief-compulsieve symptomen, stotteren [*zie Folia de décembre 2019*]; syndroom van Churg-Strauss (systeemvasculitis), vooral geobserveerd bij vermindering van de dosis van de systemisch toegediende corticosteroïden.

Interacties

- Montelukast is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
  - De gegevens over het gebruik van montelukast tijdens zwangerschap zijn geruststellend.
- Borstvoeding
  - De gegevens over het gebruik van montelukast tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding onduidelijk is.

4.1.8. Theofylline

Theofylline werkt vooral door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen en heeft een ontstekingsremmend effect.

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen medicamenteus beleid bij astma en COPD *zie 4.1.*
- Astma: theofylline wordt in uitzonderlijke gevallen nog gebruikt als onderhoudsbehandeling van ernstig astma, vooral wanneer inhalatiecorticosteroïden in associatie met langwerkende bèta$_2$-mimetica via inhalatie en/of met leukotrieenreceptorantagonisten, onvoldoende resultaat geven.[51]
- COPD: de rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.[34]
- Theofylline heeft bij kinderen en ouderen een negatieve risico-batenverhouding vanwege de mogelijke bijwerkingen en de nauwe therapeutisch-toxische marge.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van astma en COPD (maar zie “Plaatsbepaling”).

Ongewenste effecten

- **Theofylline is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Gastro-intestinale stoornissen, centrale effecten (slapeloosheid, angst, prikkelbaarheid, agitatie), palpitaties.
- Vooral bij overdosering (theofyllineplasmaconcentratie > 20 µg/ml), ook metabole effecten zoals hypokaliëmie, hartritmestoornissen, convulsies; overdosering kan fataal aflopen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
  - Tijdens de zwangerschap kunnen de plasmaconcentraties van theofylline toenemen, met een risico op overdosering van de moeder.
  - Gebruik in het eerste trimester is mogelijk, maar aan het einde van de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding geeft men best de voorkeur aan een andere behandeling, vanwege het risico op:
    - remmen van de uteruscontracties met verlenging van de arbeid
    - toxiciteit bij de pasgeborene (tachycardie, nervositeit, braken) bij gebruik op het einde van de zwangerschap of tijdens de arbeid.
- Borstvoeding
  - Risico op toxiciteit bij de pasgeborene (tachycardie, nervositeit, braken) bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat deze middelen een ongunstige risico-batenverhouding en een nauwe therapeutisch-toxische marge hebben.

Interacties

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken (*zie Inl.6.2.8.*).
- Hoge doses theofylline: verhoogd risico van hypokaliëmie in associatie met bèta$_2$-mimetica (vooral bij parenterale toediening of verneveling).
- Verminderd effect van adenosine.
- Erythromycine kan de plasmaconcentraties van theofylline verhogen.
- Theofylline is een substraat van CYP1A2, met o.a. verminderd effect door sigarettenrook en versterkt effect bij associëren met ciprofloxacine en norfloxacine (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van theofylline.

Bijzondere voorzorgen

- **Er is een nauwe therapeutisch-toxische marge en een grote variatie in metabolisatiesnelheid.**
- Voorzichtigheid is geboden bij zwangerschap, bij kinderen, bij ouderen, bij patiënten met hartaritmieën of andere cardiale aandoeningen, hypertensie, epilepsie, hyperthyreoïdie, ulcus pepticum, of risico van hypokaliëmie.
- Bij hart-, lever- en nierinsufficiëntie moet de dosis gereduceerd worden.
- Voor kinderen bestaan speciale doseringsregels in verband met leeftijd en gewicht.

- Als optimale therapeutische plasmaconcentratie van theofylline wordt traditioneel 10 tot 20 µg/ml genomen, maar een plasmaconcentratie tussen 5 en 15 µg/ml zou even werkzaam kunnen zijn, met minder ongewenste effecten.

4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia

4.2.1. Antitussiva

Sisymbrium officinale is niet meer gecommercialiseerd sinds maart 2026.

Plaatsbepaling

- Acute of subacute hoest vereist meestal geen medicamenteuze behandeling. Er moet steeds gezocht worden naar de oorzaak van het hoesten; in de meeste gevallen is dit een zelflimiterende acute luchtweginfectie.[61 59]
- Antitussiva hebben geen zin bij productieve hoest, want de hoest vormt een beschermingsmechanisme wanneer er sputum wordt geproduceerd.[59]
- Chronische hoest (> 8 weken bij volwassenen en dagelijks hoesten gedurende minstens 4 weken bij kinderen[62]) kan het gevolg zijn van blootstelling aan tabaksrook, van de inname van sommige geneesmiddelen (bv. ACE-inhibitoren), van pathologie in het neus-keel-oorgebied of van de longen, van gastro-oesofageale reflux of van een overgevoeligheid van de hoestreflex. Bij obstructieve longaandoeningen is de hoest dikwijls het gevolg van de luchtwegobstructie, en zijn bronchodilatoren en/of inhalatiecorticosteroïden aangewezen.[61 59]
- De werkzaamheid van antitussiva bij droge hoest is onvoldoende onderbouwd, zowel bij kinderen als bij volwassenen.[59] Codeïne, dextromethorfan en noscapine als antitussiva werden beperkt onderzocht.[63] Over de andere antitussiva bestaan weinig tot geen gegevens.
- Antitussiva bij kinderen [*zie de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van april 2013* en *juni 2015*].
  - Antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar, en zijn af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar.
  - Voor oudere kinderen dient de arts te beslissen, maar gezien het gebrek aan onderbouwing en het risico van ernstige ongewenste effecten lijkt het niet wenselijk antitussiva te geven.
  - Men moet de ouders van hoestende kinderen wijzen op het feit dat hoestremming de alarmtekenen van pneumonie en andere ernstige verwikkelingen kan maskeren.
  - De extrapolatie van de doses voor volwassenen naar kinderen is niet onderbouwd en specifieke doseringsstudies bij kinderen ontbreken meestal.
- Codeïne en derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorfine)
  - Codeïne is een prodrug die gemetaboliseerd wordt tot morfine.
  - Deze antitussiva kunnen aanleiding geven tot misbruik. Alle codeïnepreparaten zijn sinds 2013 voorschriftplichtig.
  - Codeïne kan ook als magistrale siroop voorgeschreven worden: “Suikervrije siroop voor volwassenen met 15 mg codeïnefosfaat/5 ml TMF”.
  - Codeïne wordt ook gebruikt als analgeticum (*zie 8.3.*).
- Dextrometorfan heeft een aantal opioïde-achtige kenmerken maar is ook een NMDA-receptorantagonist (zoals ketamine). Misbruik van dextromethorfan om psychotrope effecten te bereiken is beschreven, vooral bij adolescenten (*zie Folia augustus 2019*).
- Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten neemt toe.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-productieve hoest (droge hoest), maar zie Plaatsbepaling.

Contra-indicaties

- **Alle antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar** en zijn af te raden bij kinderen tot 12 jaar.
- Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorfine zijn gecontra-indiceerd bij kinderen tot 12 jaar en af te raden bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar met ademhalingsproblemen.
- Acute astma-aanval, ademhalingsinsufficiëntie.
- Codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorfine: ook deze van de opioïden (*zie 8.3.*).
- Codeïne en ethylmorfine: ook vrouwen die borstvoeding geven, ultrarapid metabolizers voor CYP2D6.
- Dextromethorfan: ook associatie met MAO-inhibitoren, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol, kamfer) bevatten, zijn gecontra-indiceerd bij kinderen <30 maand en bij kinderen met antecedenten van epilepsie of koortsstuipen. Ook deze zogenaamd "natuurlijke" hoestmiddelen zijn af te raden onder de leeftijd van 12 jaar.
- De website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" beoordeelt codeïne als "te vermijden" bij cirrose.

Ongewenste effecten

- Bij ouderen en kinderen komen meer ernstige ongewenste effecten voor, ook bij gebruikelijke doses.
- Duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen.
- Afhankelijkheid: zelden bij normaal gebruik maar misbruik is mogelijk vooral bij codeïne, zijn derivaten en dextrometorfan.
- Codeïne en derivaten: ook slaperigheid en sedatie; respiratoire depressie (bij overdosis).
- Dextromethorfan, noscapine: ook excitatie, verwardheid, ataxie en respiratoire depressie bij overdosering.
- Cloperastine: ook anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*).
- Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol) bevatten: neurologische problemen, in het bijzonder convulsies; anale of rectale letsels. Bij hoge doses risico van gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, ademhalingsproblemen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - **Het gebruik van antitussiva met opioïde eigenschappen (codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorfine) op het einde van de zwangerschap en tijdens de bevalling, kan bij de pasgeborene leiden tot respiratoire depressie en ontwenningsverschijnselen.** Codeïne mag tijdens het eerste en tweede trimester, indien nodig, **voor een korte periode** worden gebruikt.
  - Noscapine en dextromethorfan mogen kortstondig worden gebruikt tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding
  - **Codeïne en ethylmorfine zijn gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding:** met codeïne zijn ernstige problemen bij het kind beschreven indien de moeder een *ultrarapid metabolizer* van codeïne is.
  - Noscapine en dextromethorfan mogen kortstondig worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorfine, en in mindere mate dextromethorfan en noscapine: overdreven sedatie en respiratoire depressie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Dextromethorfan: risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking.

- Codeïne (prodrug), dextromethorfan, dihydrocodeïne en ethylmorfine (prodrug) zijn substraten van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met onder andere vertraagde omzetting van codeïne en ethylmorfine tot morfine bij associëren met een CYP2D6-inhibitor.
- Codeïne is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Noscapine is een inhibitor van CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

Bijzondere voorzorgen

- Codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorfine: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie omwille van een meer uitgesproken effect; voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omwille van een verhoogd risico van coma.

4.2.2. Mucolytica en expectorantia

Plaatsbepaling

- Het nut van mucolytica en expectorantia bij hoest staat niet vast, noch bij kinderen, noch bij volwassenen.
- Voor mucolytica en expectorantia bij kinderen, zie *de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 25 april 2013 en 3 juni 2013*.
  - Acetylcysteïne, carbocisteïne en broomhexine zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.
  - Guaifenesine is gecontra-indiceerd onder de leeftijd van 6 jaar.
- Het nut van mucolytica en expectorantia, in de preventie van exacerbaties bij COPD, is niet duidelijk onderbouwd. Er werd een zeer beperkt effect gevonden op het aantal acute exacerbaties, maar deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren omdat de gepubliceerde studies heel wat methodologische beperkingen kennen. Ze hebben geen invloed op de longfunctie of de kwaliteit van leven.[34]
- Bij specifieke indicaties zoals mucoviscidose en beademing kunnen mucolytica via inhalatie of via instillatie in de trachea nuttig zijn.[64]
- Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten is groter. Sinds 2020 zijn de samengestelde preparaten tegen hoest en verkoudheid uit de handel genomen. Deze beslissing van het FAGG is niet van toepassing op samengestelde hoestpreparaten op basis van planten die vergund blijven op basis van “traditioneel gebruik”.
- Acetylcysteïne wordt intraveneus gebruikt bij acute intoxicatie met paracetamol (*zie 20.1.1.7.*).[65]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Aandoeningen van de bovenste luchtwegen met productieve hoest.
- Acetylcysteïne: ook acute paracetamolintoxicatie.
- Dornase alfa: mucoviscidose.

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 2 jaar.
- Guaifenesine: kinderen jonger dan 6 jaar.
- Erdosteïne: ook ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen bij orale toediening.
- Acetylcysteïne: ook allergische reacties (tot angio-oedeem en bronchospasme) bij intraveneuze toediening bij acute intoxicatie met paracetamol.
- Ambroxol en broomhexine: zelden ook anafylactische reacties en ernstige huidreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Acetylcysteïne en dornase alfa kunnen tijdens de zwangerschap worden gebruikt.
  - Broomhexine kan in het 2e en 3e trimester worden gebruikt.
  - Voor de andere mucolytica is er onvoldoende informatie beschikbaar.
- Borstvoeding
  - Acetylcysteïne, dornase alfa en broomhexine zijn waarschijnlijk veilig tijdens de periode van borstvoeding.
  - Voor carbocisteïne en de andere mucolytica is er onvoldoende informatie beschikbaar.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij (antecedenten van) ulcus pepticum.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Posologie

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid van deze middelen bij hoesten en fluimen en in de preventie van exacerbaties bij COPD, wordt geen dosering gegeven.

4.2.2.1. Cysteïnederivaten

4.2.2.2. Broomhexine

4.2.2.3. Dornase alfa

4.2.2.4. Diverse mucolytica en expectorantia

4.2.3. Preparaten op basis van planten

Dit hoofdstuk betreft preparaten op basis van planten, vergund op basis van “traditioneel gebruik” [*zie Folia april 2011*].

Posologie

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

4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen

4.3.1. Respiratoire analeptica

4.3.1.1. Doxapram

Plaatsbepaling

- Doxapram heeft slechts een zeer beperkte plaats, bv. bij postoperatieve respiratoire insufficiëntie en acuut respiratoir falen.[66]

4.3.1.2. Coffeïne

Plaatsbepaling

- Coffeïne wordt gebruikt bij apneu bij de prematuur, hoofdpijn na durale punctie en postoperatieve apneu (dit laatste niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cafeine Sterop®: hoofdpijn na een durale punctie.
- Gencebok®: primaire apneu bij premature pasgeborenen.

4.3.2. Surfactantia

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en profylaxe van respiratoire insufficiëntie van de pasgeborene (hyaliene membranenziekte).

4.3.3. Geneesmiddelen bij pulmonaire fibrose

Nintedanib is een inhibitor van meerdere tyrosinekinasen.
Pirfenidon is een immunosuppressivum met antifibrotische en anti-inflammatoire eigenschappen.

Plaatsbepaling

- Een lichte vertraging in de afname van de longfunctie (spirometrische criteria) is waargenomen met deze geneesmiddelen. Pirfenidon en nintedanib verminderen waarschijnlijk de mortaliteit.[67 68]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Idiopathische pulmonaire fibrose.
- Nintedanib: ook bepaalde vormen van diffuse interstitiële longziekte.

Contra-indicaties

- Nintedanib: **zwangerschap**, pinda- of soja-allergie (SKP).
- Pirfenidon: angio-oedeem bij eerder gebruik van pirfenidon, gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (zie rubriek Interacties), ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Nintedanib: diarree, stijging van de leverenzymen, bloeding en trombo-embolie; zelden ernstige leverschade, aneurysma en aortadissectie.
- Pirfenidon: gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid, levertoxiciteit (met soms fatale afloop) en hematologische toxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Nintedanib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
  - Pirfenidon: 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
  - Nintedanib is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.
  - Pirfenidon: wegens een gebrek aan gegevens is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de periode van borstvoeding).

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Pirfenidon is een substraat van CYP1A2, met o.a. verminderd effect door sigarettenrook (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*); plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van pirfenidon. Volgens het SKP is gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (krachtige CYP1A2-remmer) gecontra-indiceerd.

Bijzondere voorzorgen

- Nintedanib: controle van de leverfunctie en de bloeddruk.
- Pirfenidon: controle van de leverfunctie voor en tijdens de behandeling.

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-13)
2. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Diagnosis>History and examn>Risk Factors*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/history-exam (geraadpleegd op 2023-10-13)
3. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Diagnosis>Criteria*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/criteria (geraadpleegd op 2023-10-13)
4. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Follow Up>Monitoring*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/monitoring (geraadpleegd op 2023-10-13)
5. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Management>Approach>Treatments with limited or no evidence*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-13)
6. **Dynamed**, *Wheezing in Children - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/wheezing-in-children-approach-to-the-patient#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-10-13)
7. **Bhogal-Statham M. J. ; Bindels P.J.E. ; Boelman L. ; Et al.**, *NHG-Standaard Astma bij kinderen (M24)*, NHG, 2022
8. **error : authors is missing**, *GINA 2025 Strategy Report*, GINA, 2025
9. **error : authors is missing**, *Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN)*, NICE, 27/11/2024
10. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Asthma in adults>Management>Approach*, BMJ Best Practice, 2024
11. **Amrol D. J.**, *How Does Single Maintenance and Reliever Therapy Fare in the Real World?*, NEJM J Watch, 2022
12. **Rédaction Prescire**, *Asthme modéré à sévère non contrôlé*, La Revue Prescrire, 2023
13. **Crossingham I. ; Turner S. ; Ramakrishnan S. ; Fries A. ; Gowell M. ; Yasmin F. ; Richardson R. ; Webb P. ; O'Boyle E. ; Hinks T. S. C.**, *Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013518.pub2
14. **Crossingham Iain ; Turner Sally ; Ramakrishnan Sanjay ; Fries Anastasia ; Gowell Matthew ; Yasmin Farhat ; Richardson Rebekah ; Webb Philip ; O'Boyle Emily ; Hinks Timothy Stopford Christopher**, *Combination fixed-dose β agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review*, BMJ Evid Based Med, 2022, https://ebm.bmj.com/content/ebmed/27/3/178.full.pdf
15. **error : authors is missing**, *NHG-Standaard Astma bij volwassenen (M27)*, NHG-Standaard, juli 2025, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen#volledige-tekst
16. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Asthma in adults>Management>Treatment algorithm*, 2024
17. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-15)

18. **Bottema J. W. ; Bourma M. ; Broekhuizen L. ; Et al.**, *Astma bij volwassenen*, NHG, 2020
19. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation in adults>Diagnosis>Recommandations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/diagnosis-recommendations
20. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach> Exercise-induced bronchoconstriction*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-13)
21. **Dynamed**, *Exercise-Induced Bronchoconstriction>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/exercise-induced-bronchoconstriction#GUID-FF4E3444-F679-42BC-A421-5EBC5806B78E (geraadpleegd op 2023-10-13)
22. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Treatment Algoritms*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-13)
23. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management, Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-13)
24. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (geraadpleegd op 2023-10-16)
25. **Global Initiative for Asthma**, *Global Strategy for Asthme Management and Prevention (GINA 2023) Full Report*, 2023
26. **Dynamed**, *Inhaled Corticosteroids for Chronic Asthma in Adults and Adolescents>Dosing>Dose Comparisons*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/inhaled-corticosteroids-for-chronic-asthma-in-adults-and-adolescents#LOWER (geraadpleegd op 2023-10-15)
27. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-19)
28. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Global Initiative for Asthma (GINA) Stepwise Medication Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (geraadpleegd op 2023-10-16)
29. **Oba Y. ; Anwer S. ; Maduke T. ; Patel T. ; Dias S.**, *Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis*, Cochrane Database Syst Rev, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36472162
30. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Antimicrobial Agents>Macrolide Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (geraadpleegd op 2023-10-16)
31. **BMJ Best Practice**, *Asthma In Adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-16)
32. **BMJ Best Practice**, *COPD>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-16)
33. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease**, *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2024)-Full Report*, 2023
34. **BMJ Best Practice**, *COPD>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-16)
35. **Burge Angela T ; Cox Narelle S ; Abramson Michael J ; Holland Anne E**, *Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297320
36. **Yang I. A. ; Ferry O. R. ; Clarke M. S. ; Sim E. H. ; Fong K. M.**, *Inhaled corticosteroids versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36971693
37. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)**, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - 2025 report: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, GOLD, 2024

38. **error : authors is missing**, *NHG-Standaard COPD (M26)*, NHG-Standaard, juli 2025
39. **Feldman William B. ; Avorn Jerry ; Kesselheim Aaron S. ; Gagne Joshua J.**, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers*, JAMA Internal Medicine, 2023, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1245|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2804685/jamainternal_feldman_2023_oi_230026_1683309170.6501.pdf
40. **Fukuda N. ; Horita N. ; Kaneko A. ; Goto A. ; Kaneko T. ; Ota E. ; Kew K. M.**, *Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012066.pub3
41. **van Geffen W. H. ; Tan D. J. ; Walters J. A. E. ; Walters E. H.**, *Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD011600.pub3
42. **Herath Samantha C ; Normansell Rebecca ; Maisey Samantha ; Poole Phillippa**, *Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188
43. **Ni Wentao ; Shao Xiaodi ; Cai Xuejiu ; Wei Chuanqi ; Cui Junchang ; Wang Rui ; Liu Youning**, *Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis.*, PLoS One, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812085
44. **BMJ Best Practice**, *Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-17)
45. **error : authors is missing**, *Oxygen Delivery*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/procedure/oxygen-delivery-16#GUID-2329B9D6-E438-44A0-B78F-AAAB8F2B6F3D (geraadpleegd op 2025-02-20)
46. **The Medical Letter**, *Nalmefene Nasal Spray (Opvee) for Reversal of Opioid Overdose*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2023
47. **Verberkt Cornelia A. ; van den Beuken-van Everdingen Marieke H. J. ; Schols Jos M. G. A. ; Hameleers Niels ; Wouters Emiel F. M. ; Janssen Daisy J. A.**, *Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial*, JAMA Internal Medicine, 2020, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3134|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2769373/jamainternal_verberkt_2020_oi_200048_1601661062.79677.pdf
48. **Ekstrom M. P. ; Bornefalk-Hermansson A. ; Abernethy A. P. ; Currow D. C.**, *Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study*, BMJ, 2014, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24482539
49. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/management-recommendations (geraadpleegd op 2023-10-17)
50. **Borgdorff H. ; Bosch A.A.T.M. ; Bouma M. ; Et al.**, *NHG-Behandelrichtlijn - Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties*, NHG, 2025
51. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-17)
52. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Long-Acting Beta-2 Agonists (LABAs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (geraadpleegd op 2023-10-19)
53. **Huang Wei-Ching ; Yang Avery Shuei-He ; Tsai Daniel Hsiang-Te ; Shao Shih-Chieh ; Lin Swu-Jane ; Lai Edward Chia-Cheng**, *Association between recently raised anticholinergic burden and risk of acute cardiovascular events: nationwide case-case-time-control study*, BMJ, 2023, https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2023-076045.full.pdf
54. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation>Management>Treatment algorithm*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-19)
55. **GOLD**, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report [internet publication]*, https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/ (geraadpleegd op 2023-10-19)
56. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-19)
57. **Dynamed**, *Inhaled Corticosteroids for Chronic Asthma in Adults and Adolescents>Efficacy>Comparative Efficacy of Different Inhaled Corticosteroids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/inhaled-corticosteroids-for-chronic-asthma-in-adults-and-adolescents#COMPEFFICS (geraadpleegd op 2023-10-19)
58. **BMJ Best Practice**, *Croup>Management>Approach (BMJ Best Practice)*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/681/management-approach
59. **De Bont E. G. P. M.
Greving ; Et al.**, *NHG-Standaard Acuut Hoesten (M78)*, NHG, 2024
60. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-19)
61. **error : authors is missing**, *Assesment of chronic cough>Diagnosis>Approach*, BMJ BP, 2025, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/69/diagnosis-approach
62. **BMJ Best Practice**, *Assessment of Chronic Cough>Summary (BMJ Best Practice)*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/69?q=Assessment%20of%20chronic%20cough
63. **Smith S. M. ; Schroeder K. ; Fahey T.**, *Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420096
64. **BMJ Best Practice**, *Cystic fibrosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/403/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-19)
65. **error : authors is missing**, *Paracetamol overdose in adults>Management>Recommendations*, BMJ BP, 2025, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/337/management-recommendations
66. **Dynamed**, *Doxapram>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/doxapram (geraadpleegd op 2023-10-19)
67. **BMJ Best Practice**, *Idiopathic pulmonary fibrosis>Approach (BMJ Best Practice)*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/446/management-approach
68. **Maher Toby M.**, *Interstitial Lung Disease: A Review*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.3669| https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2817849|https://watermark.silverchair.com/jama_maher_2024_rv_240008_1713178801.89657.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA08wggNLBgkqhkiG9w0BBwaggggM8MIIDOAIBADCCAzEGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMJ3bEKdGWJLdVyfETAgEQgIIDArFjrFQ3imK3T0ajADhszC3Fet1uKqI8VOCdbZ6je5JJYVfkI4yoXmtRlF3ISMbJAJCZ6eLXPDz9RXfvByYxR5h7qVsKn9z6VwG_NtJ51yFIlcMkQP6w_8rLxiThHzqJuLzQfmLRey-LCmLwRrSOhJWSc46njt3Z99x5kFsjRnWweaQPbKkGI96UTR5zs7Se5_P4-Pq4GbbdGW0GklqC0AS23H9Z-U_rppwU46bFNmfRA--wmrvJZDN-Nkrm5Cv9Uxa6jK7WRzFccWo4JLBYvJuxEWCbteoMI5TkbdBffKoNvFXIx825WmBF5Jt0FYAhziNqdbx9OCeUvgVlkMn2MRLtQHp6DK2g1BC-CnKPXptZ1CaLk8f5gvWv7V5_FyDvg7RgSuRx547v46oQfheUBF7BjRkXE-79mYztQqDnb2q4OB4Ku80oj27ufxAX4QFkIM_rGFeVWv8ZUB9SKLlorxtYLl6TSIKFsuyxS9pSwWbAzWv07z231marmXnFPnfY7SXeyErUFjrjzEQz5XufyWeuHfs5jM4DdDE_ACQo_l52AbOzaEpaK2QT1_L_wuj6zjPZL8qwTYCdvnQ8PU86HX4gvnr3aWUNJOE5WBYIgD82QqUiiW9hAqe7slxTAhSLjzEfGs2boPkHXssAQs0sHlGFyhafQGWKAHhYWg1KjSsrC2T3WSDOp8ZDzGcXBdewCYW70Zn0fQkaO-4R8d6M-UWvtSw7AxdF0Fk6elilkor8Cxsu7r1P6YhMh6A52kWRrGjUVZ49AZlbrsNtR11ddP4Hd_8pyGzWR_wsr4P-supsGPnP_NQOYSJSoCpQZFBQUmDAJHdBpQxKEXBBZxIBt2g4AQTnh2Esj89nioJ9a8zCbTwlxDNCmj-KT3lpC-cV8GKnYJYK3NClM5LCQhCCcSyb3afmxNL7arVuX42EftXdZPmAUdFegW8gL12B2Kj-JX9XxXuAUlVSLbZyDbO8TB5LNRFRcn4zuhtb-wDww3_Z7XI3aLJ3bGniPS56ICYIBHmc

5. Hormonaal stelsel

5.1. Diabetes
5.2. Schildklierpathologie
5.3. Geslachtshormonen
5.4. Corticosteroïden
5.5. Hypofysaire en hypothalame hormonen
5.6. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel

5.1. Diabetes

Glucagon en andere maatregelen bij de aanpak van hypoglykemie worden besproken in *20.1.1.6.*

Plaatsbepaling

- Een goede glykemieregeling alleen volstaat niet om de complicaties van diabetes af te remmen. Een multifactoriële aanpak, met correctie van andere cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, roken, hypercholesterolemie, obesitas en sedentaire levensstijl) en vroegtijdige detectie en behandeling van complicaties is minstens even belangrijk.[1 2]
- Geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) wordt uitgedrukt als percentage van het totaal hemoglobine of in mmol/mol.
- Type 1-diabetes
  - Bij type 1-diabetes is de insulineproductie zeer laag, en is onmiddellijk intensieve insulinetherapie vereist, hetzij via multipele injecties, hetzij via een continue subcutane toediening met een insulinepomp[2] .
  - Strikte regeling van de glykemie met insuline bij type 1-diabetes vermindert het risico van microvasculaire (bv. retinopathie) en macrovasculaire (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) langetermijncomplicaties (DCCT-studie[3] en EDIC-studie[4]). Continue glucosemonitoring (*continuous glucose monitoring*) wordt steeds meer toegepast.[5 2]
- Type 2-diabetes
  - Type 2-diabetes is de meest voorkomende vorm (meer dan 90% van de diabetespatiënten) en treft een groeiende populatie, waaronder ook steeds meer adolescenten, als gevolg van de voortdurend toenemende prevalentie van obesitas. Meestal is er spake van een combinatie van verminderde insulinevrijstelling door de pancreas met een toegenomen insulineresistentie. De hypoglykemiërende behandeling moet stapsgewijs aangepast worden, op basis van de evolutie van de ziekte. Bij vroegtijdige diagnose is de eerste stap een aanpassing van de levensstijl (aanpassing van de voedingsgewoonten, gewichtsverlies en regelmatige lichaamsbeweging[1]). Gewichtsdaling, zelfs beperkt tot 5 à 10%, en lichaamsbeweging verbeteren de glykemiecontrole.[6] Ook gedurende het verdere verloop van de ziekte blijft aanpassing van de levensstijl belangrijk.[1]
  - Als streefwaarde wordt meestal een HbA1c-gehalte van ongeveer 7% (53 mmol/mol) aangeraden. Die glykemische streefwaarde wordt aangepast aan de eigenschappen van de patiënt. Bij ouderen, kwetsbare personen, patiënten met lang bestaande diabetes (> 10 jaar) en patiënten met belangrijke diabetescomplicaties, zal een minder strikte glykemiecontrole nagestreefd worden (HbA1c 7,5 tot 8 %, d.w.z. 58 tot 64 mmol/mol).[1] Bij jongeren en patiënten met pas ontdekte diabetes zonder comorbiditeit zal men strikt zijn (HbA1c lager dan 6,5%), gezien het positieve effect op het ontstaan van microvasculaire complicaties, maar rekening houdend met het risico van hypoglykemie.[1]
  - Strikte regeling van de glykemie vermindert het risico van sommige microvasculaire complicaties (vooral retinopathie en nefropathie).[7 8]
  - Het effect van een strikte glykemiecontrole op macrovasculaire complicaties (bv. myocardinfarct,

cerebrovasculair accident) is minder duidelijk.
    - Deze macrovasculaire complicaties zijn veruit de belangrijkste oorzaak van sterfte bij diabetici[1] en vereisen een globale aanpak die niet enkel gericht is op de glykemiecontrole, maar ook op de levensstijl (o.a. rookstop), de controle van de bloeddrukwaarden en de lipidemie.[6] Statines kunnen de glykemiecontrole verstoren en, in zeldzamere gevallen, aan de basis liggen van diabetes. Toch wegen de voordelen van statines op tegen deze verstoring, in secundaire preventie maar ook in primaire preventie bij patiënten van wie het individuele cardiovasculaire risico het hoogst is[6].
    - Winst op macrovasculaire eindpunten is aangetoond voor sommige antidiabetica: voor metformine en, bij patiënten met bestaande macroangiopathie of met een zeer hoog cardiovasculair risico, voor sommige gliflozinen en GLP-1-analogen [*zie Folia mei 2019 en Folia december 2019*]. Voor de andere antidiabetica zijn er geen bewijzen van langetermijnwinst op morbiditeit en cardiovasculaire mortaliteit.
- Bij onvoldoende controle van de glykemie met levensstijlaanpassingen, wordt een medicamenteuze behandeling ingesteld.[1] Metformine blijft een goede keuze volgens de meeste richtlijnen, voor het behoud van de glykemiecontrole bij patiënten (met of zonder obesitas) zonder hoog cardiovasculair en/of renaal risico.[6] Metformine heeft een bewezen gunstig effect op microvasculaire complicaties en, bij patiënten met obesitas, op macrovasculaire complicaties, geeft geen gewichtstoename, geen significant risico op hypoglykemie en is goedkoop.[1 6]
- Bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico, of met hartfalen of nierlijden, wordt in verschillende recente richtlijnen als startbehandeling een gliflozine (of eventueel een GLP-1-analoog) voorgesteld om bepaalde complicaties van diabetes te voorkomen (*zie ook 5.1.7. en 5.1.9.*).[9] Deze behandelopties zijn niet gebaseerd op direct vergelijkende studies met metformine. Gliflozinen en GLP-1-analogen worden momenteel niet terugbetaald als startbehandeling voor type 2-diabetes (situatie op 1/03/2024). Nu deze nog relatief recente behandelingen steeds vaker worden gebruikt, is het van belang om extra aandacht te blijven besteden aan eventuele signalen op het gebied van geneesmiddelenbewaking.
- Wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, zijn de mogelijke alternatieven: een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide, een gliptine (syn. DPP4-inhibitor), een gliflozine (syn. SGLT2-inhibitor), een GLP-1-analoog of eventueel pioglitazon. Voor sommige hier vermelde molecules gelden specifieke terugbetalingscriteria (situatie op 01/03/2024).
- Bij onvoldoende controle van de glykemie met metformine in monotherapie wordt een tweede antidiabeticum toegevoegd.[1] Bij de keuze moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (waarbij nierfunctie en al dan niet bestaan van een cardiovasculaire voorgeschiedenis belangrijke elementen zijn), de ongewenste effecten (vooral gewichtstoename en risico van hypoglykemie) en de contra-indicaties eigen aan elk antidiabeticum, maar ook met de prijs en de terugbetalingscriteria[6] (*zie ook 5.1.3., 5.1.5., 5.1.7., 5.1.6. en 5.1.9.*).
- Als de glykemiecontrole onvoldoende blijft onder bitherapie, wordt een derde antidiabeticum toegevoegd.[1]
- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes zullen, wanneer orale behandeling onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd is, injecties met insuline of met een GLP-1-analoog gestart moeten worden. Metformine wordt zolang mogelijk in de therapie gehandhaafd.[6 9] In tegenstelling tot insuline, gaan GLP-1-analogen gepaard met gewichtsdaling en slechts een beperkt risico van hypoglykemie.[6] Bij type 2 diabetes worden GLP-1-analogen momenteel enkel terugbetaald (o.a.) wanneer er sprake is van obesitas (BMI ⩾30; situatie op 01/03/2026) en na voorafgaand akkoord van de adviserend arts van het ziekenfonds (*zie Folia oktober 2025*).
- De gegevens uit direct vergelijkend onderzoek, waarin deze verschillende behandelopties geëvalueerd werden op klinisch relevante eindpunten, laten niet toe een bepaalde combinatie naar voor te schuiven als voorkeursbehandeling na metformine in monotherapie (*zie Folia februari 2023*).
- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes met een BMI > 35 kg/m^2 kan bariatrische chirurgie

overwogen worden.[1] Een dergelijke ingreep kan een (tijdelijke) remissie van de diabetes, een vermindering van het cardiovasculaire risico en een verbetering van de levenskwaliteit geven. Bariatrische chirurgie houdt echter een aantal risico's in op lange termijn ("dumping syndroom", tekort aan vitaminen en mineralen, anemie, osteoporose…). Een levenslange follow-up is dan ook noodzakelijk.[1]

- Chronisch nierfalen:
  - Een strikte glykemiecontrole[10] heeft een gunstig effect op het ontstaan en de progressie van diabetische nefropathie.
  - Bij diabetespatiënten lijkt een goede controle van de bloeddruk[11] een gunstig effect te hebben op het ontstaan van albuminurie (onafhankelijk van de gekozen behandeling met antihypertensiva[12]).
  - ACE-inhibitoren en sartanen toonden een vertraagde progressie van diabetische nefropathie vanaf het stadium van matig verhoogde albuminurie (>30 mg/g), onafhankelijk van de aanwezigheid van hypertensie (*zie 1.7.1.* en *1.7.2.*)[10 13]
  - Finerenon toonde een vertraagde progressie van nefropathie geassocieerd aan type 2-diabetes bij patiënten met een hoog risico op ernstige cardiovasculaire en/of renale complicaties (*zie Folia maart 2023* en *1.4.2.*).
  - Dapagliflozine en empagliflozine toonden een vertraagde progressie bij patiënten met chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van type 2 diabetes (*zie Folia december 2022*, *Folia september 2023 en 5.1.9.*).
  - Een studie heeft aangetoond dat injecteerbaar semaglutide een gunstig effect heeft op de progressie van diabetische nefropathie bij patiënten met een hoog risico op progressie van de nierinsufficiëntie en een hoog risico op complicaties [*zie Folia juli 2026*].
  - Zie ook *Tools – chronische nierinsufficiëntie*.
- Chronisch hartfalen: dapagliflozine en empagliflozine toonden een voordeel als adjuverende behandeling bij chronisch hartfalen bij diabetespatiënten (en ook bij personen zonder diabetes) *zie 5.1.9.* et *1.3.*.
- I.v.m. gebruik van antidiabetica tijdens de ramadan, *zie Folia januari 2025*. De risico's op hypoglykemie (in het bijzonder met insuline en hypoglykemiërende sulfamiden) en dehydratie (met gliflozinen) zijn de belangrijkste aandachtspunten.

- Naast type 1- en type 2-diabetes zijn er ook andere vormen van diabetes, die een gespecialiseerde aanpak vragen: zwangerschapsdiabetes en meer zelden MODY (maturity-onset diabetes of the young)[14] of secundaire vormen van diabetes.[1]
- In het kader van de behandeling van diabetes is er een "Opstarttraject diabetes" ontwikkeld om patiënten met type 2-diabetes te ondersteunen in het beginstadium van de ziekte. Deze dienst wordt opgestart door de huisarts, die de patiënt kan doorverwijzen naar een zorgverstrekker erkend voor het geven van diabeteseducatie. De apotheker kan dan diabeteseducatiesessies geven aan de patiënt [*zie Folia september 2024*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - In verband met zwangerschap en diabetes, *zie Folia december 2020 en Folia oktober 2024.*
  - Diabetes bestaande vóór de zwangerschap
    - Slecht gecontroleerde glykemie bij de conceptie en in de eerste weken van de zwangerschap leidt tot een verhoogd risico van congenitale afwijkingen. Slechte glykemiecontrole later in de zwangerschap is geassocieerd aan een verhoogd risico van macrosomie en aan complicaties tijdens de partus en in de perinatale periode. Voorafgaandelijke oppuntstelling door een diabetoloog is noodzakelijk. Het is belangrijk dat de vrouw pas zwanger wordt na enkele maanden uitstekende glykemieregeling (HbA1c < 6,5%).
    - **Vrouwen met type 2-diabetes dienen vóór de conceptie over te schakelen naar insuline, omdat de**

andere antidiabetica af te raden zijn, hoewel er voor metformine geruststellende gegevens bestaan.
    - In het eerste zwangerschapstrimester vermindert doorgaans de behoefte aan insuline, en deze neemt opnieuw toe in het tweede en derde trimester.
  - Zwangerschapsdiabetes ontstaat meestal tijdens de tweede helft van de zwangerschap. Bij de meerderheid van deze patiënten volstaat aanpassing van de levensstijl; bij een minderheid is een medicamenteuze behandeling nodig. Insuline blijft het best bestudeerde geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Sommige aanbevelingen stellen metformine voor als eerste keuze.[15] Gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die *in utero* werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid geboden [*zie Folia december 2020*].[16]
- Borstvoeding:
  - Metformine en insuline kunnen gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding. Voor de andere antidiabetica die in België op de markt zijn, is er onvoldoende bekend over de veiligheid van gebruik tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende gegevens beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Oudere patiënten

- Net als bij jongere patiënten is bij ouderen de aanpak van diabetes niet beperkt tot de glykemiecontrole, maar omvat deze ook het beheer van het risico op complicaties. De glykemische doelstellingen en de keuze van de behandelingen worden afgestemd op elke patiënt (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Diabetes is geassocieerd met bepaalde geriatrische syndromen (functionele achteruitgang, vallen, depressie) en de klinische complexiteit neemt toe met de leeftijd, wat minder strikte glykemische doelstellingen vaak rechtvaardigt.[17] Het netto voordeel van de behandeling (het voordeel min de nadelen) neemt af met de leeftijd en wordt beïnvloed door de last die de patiënt ervaart, dus het is belangrijk om patiënten te betrekken bij het beslissingsproces ("*shared decision making*").[18] [17] Bij sommige patiënten kan een minder intensieve behandeling ("*deprescribing*") worden overwogen. Daarbij wordt in de eerste plaats gekeken naar het stopzetten van de geneesmiddelen met het grootste risico op hypoglykemie, zoals hypoglykemiërende sulfamiden en insuline.[17] [19]
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd. Cognitieve stoornissen vormen een verhoogd risico. De gevolgen van ernstige hypoglykemie (zoals vallen, cognitieve stoornissen, …) zijn ook groter bij oudere patiënten.[17]
- Een uitgesproken hyperglykemie is ook geassocieerd met gezondheidsrisico's voor oudere patiënten (waaronder dehydratie, elektrolytenstoornissen, infecties van de urinewegen en vallen op korte termijn, evenals cognitieve stoornissen).[17]
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

5.1.1. Insuline

De huidig beschikbare insulinepreparaten worden geproduceerd via recombinant-technologie (biosynthetische insuline). Het gaat om humane insulines of om insuline-analogen waarbij de structuur is gewijzigd, onder meer om de kinetiek te beïnvloeden.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Bij type 1-diabetes leveren insuline-analogen geen klinisch relevante winst op wat de glykemiecontrole betreft, maar ze zouden minder vaak hypoglykemie geven dan humane insulines. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om te bepalen of insuline-analogen een betere prognose op lange termijn geven.

- Bij type 2-diabetes zouden langwerkende insuline-analogen een praktisch voordeel hebben ten opzichte van humane insuline, maar tegen een veel hogere kostprijs (*zie Folia maart 2022*).
- De keuze van het preparaat, de dosis en de frequentie van de injecties worden individueel bepaald, afhankelijk van factoren zoals de karakteristieken van de patiënt, het type diabetes, het risico van hypoglykemie, het lichaamsgewicht, het dieet (tijdstippen van de maaltijden, koolhydratengehalte), de lichaamsbeweging, de inname van bepaalde geneesmiddelen, de aanwezigheid van andere aandoeningen, zwangerschap of soms, de afhankelijkheid van derden voor injecties (indien de patiënt geen zelfinjecties doet).[6 20]
- Insulinetherapie moet zoveel mogelijk gestuurd worden door zelfmonitoring van de glykemie en gepaard gaan met een intensieve diabeteseducatie.[6]
- De preparaten worden geklasseerd naargelang de snelheid waarmee de werking zich instelt en hun werkingsduur. De werkingsduur wordt ook beïnvloed door de nierfunctie, de injectiemethode en het al dan niet aanwezig zijn van lipodystrofie.
- Het belangrijkste risico bij het gebruik van insuline is hypoglykemie. Dat risico is des te groter bij oudere of ondervoede patiënten of bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie de rubrieken *"Interacties"* en *"Bijzondere voorzorgen"*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 1-diabetes.
- Type 2-diabetes, in monotherapie of in combinatie met andere antidiabetica, tijdelijk (acute glykemie-ontregeling bij chirurgische ingreep, trauma, ernstige infectie, ...) of permanent.
- Diabetes bestaande vóór de zwangerschap en zwangerschapsdiabetes.
- Elke andere vorm van diabetes met verminderde insulinesecretie.
- Voor sommige insulines gelden deze indicaties enkel voor volwassenen, voor andere gelden ze ook voor kinderen (zie de SKP's).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie.
- (Soms sterke) gewichtstoename.
- Lipodystrofie op de plaats van injectie, vooral bij slechte injectietechniek.
- Vorming van antilichamen: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.
- Hypokaliëmie wanneer een ketoacidose of een hyperosmolair coma gecorrigeerd wordt met insulinetoediening.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties, soms gaande tot anafylactische shock.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap:
  - Insuline is de best beoordeelde behandeling tijdens de zwangerschap en blijft de voorkeursbehandeling, zowel bij pre-existente diabetes als bij zwangerschapsdiabetes, wanneer medicatie noodzakelijk is.
  - Volgens Lareb en Briggs zijn de humane insulines en de insulineanalogen lispro en aspart het veiligst tijdens de zwangerschap. Over de insulineanalogen detemir en glargine zijn minder gegevens beschikbaar, maar het gebruik ervan is waarschijnlijk veilig. Er zijn geen gegevens over de insulineanalogen degludec en glulisine die toelaten hun veiligheid tijdens de zwangerschap te beoordelen.
- Borstvoeding: Insuline kan worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij oudere patiënten, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.

- Er zijn geen gegevens die insuline beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.[17]
- Voorzichtigheid is geboden en de insulinedosis moet worden aangepast zodra er sprake is van matige nierinsufficiëntie, een situatie die vaker voorkomt bij ouderen.
- Bij oudere diabetespatiënten die insuline nemen, is het risico op hypoglykemie soms gekoppeld aan de complexiteit van de insulineschema's. Volgens de aanbevelingen van de ADA (*American Diabetes Association*) moet voor de introductie van een insulinetherapie bij ouderen rekening worden gehouden met de functionele vermogens (gezichtsvermogen, coördinatie, begrip). Daarbij moet de voorkeur in de meeste gevallen uitgaan naar een vereenvoudigd schema met dagelijkse toediening, liefst 's morgens.[21 17]
- De introductie van nieuwe concentraties van insulineanalogen op de markt kan tot meer verwarring leiden, waardoor het risico op ongewenste effecten toeneemt.[22]
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, wordt insuline soms overwogen.

Interacties

- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β-blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling en bij associëren met ACE-inhibitoren.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Verhoogd risico van hartfalen door pioglitazon bij associëren met insuline.

Bijzondere voorzorgen

- Hypoglykemie moet zoveel mogelijk vermeden worden, o.a. door goede voorlichting van de patiënt, door (zelf)meting van de glucosewaarden en door aanpassing van de dosis insuline op basis van de maaltijden, de lichaamsbeweging en de zelfredzaamheid van de patiënt.
- Bij nierinsufficiëntie is de insulineklaring verstoord, wat bijdraagt tot verhoging van het risico van hypoglykemie. Het kan nodig zijn de dosis insuline te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Men moet de troebele suspensie (insulines met intermediaire werkingsduur) goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken [*zie Folia juli 2019*]. Het niet naleven van deze homogeniseringsstap kan leiden tot hypoglykemie.
- Een goede injectietechniek en roteren van de injectieplaats zijn belangrijk. Injecteren in een zone van lipodystrofie is minder pijnlijk maar leidt ook tot een slechte opname van insuline en dus een minder goede glykemiecontrole.
- Gezien het risico op ernstige hypoglykemie bij het gebruik ervan, moet insuline worden vermeden voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt (bv. beroepschauffeurs).

5.1.1.1. Ultrasnelwerkende insuline-analogen

Deze insuline-analogen worden gekenmerkt door een snel inzettende werking (na 10 minuten) en een korte werkingsduur (2 à 5 uur).

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan (als injectie of via een insulinepomp), of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.
- Deze preparaten worden bij voorkeur een kwartier vóór de maaltijd toegediend, of soms net vóór de maaltijd, tijdens de maaltijd of kort erna (zie SKP). Bij onvoorspelbare voedselinname of bij gastroparese

kan het aangewezen zijn om ze pas op het einde van de maaltijd in te spuiten.
- Voorzichtigheid bij gastroparese, wegens het toegenomen risico van hypoglykemie door de combinatie van vertraagde voedselopname en snelle insulinewerking.
- Insuline lispro in de tweemaal hogere concentratie (200 E/ml) is bestemd voor patiënten die hoge doses insuline nodig hebben. Het gebruik van deze geconcentreerde vorm moet duidelijk worden uitgelegd aan de patiënt en/of de verpleegkundige, gezien het gevaar op accidentele overdosering.

5.1.1.2. Snelwerkende insulines

Dit zijn humane insulines geproduceerd via recombinant-technologie. Het gaat om heldere oplossingen van kristallijne insuline.

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.
- Deze preparaten worden 30 minuten tot enkele minuten vóór de maaltijd toegediend (zie SKP).
- Bij subcutane injectie begint het hypoglykemiërend effect na 20 tot 30 minuten, bereikt een maximum na 1 tot 4 uur, en duurt ongeveer 6 à 8 uur.

5.1.1.3. Insulines met intermediaire werkingsduur

Dit zijn humane insulines geproduceerd via recombinant-technologie, waarvan de lange werkingsduur wordt verkregen door fixatie op protamine.

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus worden gegeven.
- De hypoglykemiërende werking van deze insulines begint 1 à 2 uur na de subcutane toediening en duurt 10 tot 20 uur. Een snelwerkende insuline kan hieraan geassocieerd worden.
- Men moet de troebele suspensie goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken.

5.1.1.4. Langwerkende insuline-analogen

De werkingsduur van insuline detemir is verlengd door een sterke albuminebinding, deze van insuline glargine door de vorming van subcutane microprecipitaten en deze van insuline degludec door de vorming van multihexameren in het subcutane weefsel en door binding aan albumine.

Toediening en posologie

- Deze preparaten mogen uitsluitend subcutaan toegediend worden.
- De werkingsduur van insuline detemir varieert, afhankelijk van de dosis. Het wordt 1 à 2 maal per dag geïnjecteerd naargelang de omstandigheden.
- Insuline glargine heeft een langere werkingsduur, zodat slechts één injectie per dag wordt aanbevolen.
- Insuline degludec heeft de langste werkingsduur (> 42 uur). Het wordt 1 maal per dag toegediend.
- Deze insuline-analogen geven een beperkt lager risico op hypoglykemie bij type 2-diabetes in vergelijking met insulines met intermediaire werkingsduur (*zie Folia maart 2022*).
- Insuline glargine in de driemaal hogere concentratie (300 E/ml) is bedoeld voor patiënten die hoge doses insuline nodig hebben. Het gebruik ervan moet duidelijk worden uitgelegd aan de patiënt en/of aan de verpleegkundige, gezien het risico op accidentele overdosering.

5.1.1.5. Combinatiepreparaten

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus gegeven worden.

- Combinatiepreparaten van humane insulines: 20 à 30 minuten vóór de maaltijd injecteren. Het hypoglykemiërend effect begint 20 tot 30 minuten na de subcutane injectie, en duurt 10 tot 16 uur.
- Combinaties met een ultrasnelwerkende insuline-analoog: kort (tot 15 minuten) vóór de maaltijd injecteren. Het hypoglykemiërend effect begint ongeveer 15 minuten na de injectie, en duurt 10 tot 18 uur.

- Meestal zijn twee (of zelfs drie) toedieningen per dag nodig, maar bij sommige patiënten met type 2-diabetes volstaat één enkele subcutane toediening per dag.
- Men moet de troebele suspensie goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken.

5.1.1.5.1. Combinatiepreparaten van humane insulines

Deze mengsels bevatten een snelwerkende humane insuline en een op protamine gefixeerde insuline.

5.1.1.5.2. Combinatiepreparaten met een ultrasnelwerkende insuline-analoog

Deze mengsels bevatten een ultrasnelwerkende insuline-analoog en hetzelfde analoog gefixeerd op protamine om de werkingsduur te verlengen.

5.1.2. Metformine

Metformine verhoogt de perifere gevoeligheid voor insuline en vermindert de glucoseproductie in de lever. Het stimuleert de secretie van endogene insuline niet.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Metformine is, samen met aanpassingen van de levensstijl, een goede keuze voor de behandeling van type 2-diabetes, omdat er met metformine een goede glykemieregeling bereikt wordt en het een gunstig effect heeft op micro- en macrovasculaire complicaties.[6]
- Metformine in monotherapie geeft geen hypoglykemie, behalve bij belangrijke calorierestrictie of overdreven alcoholgebruik. In tegenstelling tot insuline, hypoglykemiërende sulfamiden en glitazonen is er met metformine geen gewichtstoename.[6]
- Metformine wordt ook gegeven bij de behandeling van polycystisch ovarieel syndroom[23] , met tegenstrijdige resultaten op de vruchtbaarheid[24] , en bij insulineresistentie zonder diabetes, maar zonder overtuigende klinische studies[25] ; deze indicaties worden niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen en bij kinderen vanaf 10 jaar, als monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Aanwezigheid van risicofactoren voor optreden van melkzuuracidose (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30ml/min), leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen; starten aan lage dosis en inname tijdens of vlak na de maaltijd verbeteren de gastro-intestinale tolerantie.
- Vaak: vitamine B_{12}-deficiëntie met mogelijk pernicieuze anemie bij langdurig gebruik.
- Zelden: hypoglykemie; melkzuuracidose, dikwijls fataal, vooral bij risicopersonen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap:
  - Sommige aanbevelingen stellen metformine voor als eerste keuze.[15] Gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die in utero werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid echter geboden [zie Folia december 2020].[16]
  - Bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom kan metformine verder worden gegeven tot aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap.
- Borstvoeding: metformine kan worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Er zijn geen gegevens die metformine beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- De nierfunctie neemt van nature af met de leeftijd en kan bij ouderen verder verslechteren in bepaalde situaties: bij de start van een behandeling met antihypertensiva of diuretica, bij de start van een behandeling met NSAID's of in geval van infectie die gepaard gaat met hoge koorts of risico op dehydratie. Die situaties vereisen bijzondere waakzaamheid vanwege het verhoogde risico op melkzuuracidose.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling.
- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Verhoogd risico van melkzuuracidose bij associëren met hoge doses alcohol, NSAID's of met joodhoudende contraststoffen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).

Bijzondere voorzorgen

- In de SKP wordt aanbevolen om metformine niet te gebruiken voordat de creatinineklaring is gecontroleerd en om daarna regelmatig de nierfunctie te controleren, vooral bij ouderen.
- **Chirurgie: volgens de SKP moet metformine gestopt worden op de dag van de chirurgische ingreep, en tot 48 uur erna.** Het herstarten van de behandeling is afhankelijk van een controle van de nierfunctie. Sommige huidige richtlijnen zijn minder strikt en geven de voorkeur aan herstarten van metformine zodra de voeding is hervat en de nierfunctie stabiel is.
- **Radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contraststoffen:** gelijktijdige toediening van joodhoudende contraststoffen geeft een risico op nefropathie, wat kan leiden tot melkzuuracidose door stapeling van metformine. **In de SKP van metformine staat dat de behandeling 24 uur van tevoren moet worden onderbroken en dat controle van de nierfunctie aangewezen is voordat de behandeling wordt hervat.** Sommige SKP's van joodhoudende contraststoffen en bepaalde bronnen beperken het stoppen met metformine tot patiënten met een eGFR < 30ml/min/1,73m^2 of < 60ml/min/1,73m^2 , afhankelijk van de gekozen contraststof en toedieningsweg (zie hoofdstuk *19.1.1.* rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Het grootste risico op melkzuuracidose treedt op bij kwetsbare patiënten (ouderen of patiënten met hartdecompensatie of COPD) in geval van plotse vermindering van de nierfunctie door dehydratie, zeker bij gelijktijdig gebruik met NSAID's en/of ACE-inhibitoren of sartanen. Dit kan voorkomen worden door de dosis te verminderen of tijdelijk metformine te staken bij dehydratie. Patiënten met verminderde nierfunctie moeten geïnstrueerd worden hun metformine direct te stoppen bij braken en diarree.

- Andere situaties die het risico van melkzuuracidose met metformine verhogen: hoge doses, leverinsufficiëntie, excessief alcoholgebruik.
- Bij langdurig gebruik van metformine is het aanbevolen de vitamine B_{12}-spiegels regelmatig (1 keer om de 2 à 3 jaar) te controleren, zeker in aanwezigheid van anemie of perifere neuropathie.

Toediening en posologie

- Men begint met lage doses die geleidelijk worden verhoogd.
- Metformine wordt tijdens of vlak na de maaltijd genomen.

5.1.3. Hypoglykemiërende sulfamiden (sulfonylureumderivaten)

De hypoglykemiërende sulfamiden verlagen de glykemie door stimulatie van de endogene insulinesecretie. Ze worden onderverdeeld in langerwerkende middelen (glibenclamide, gliclazide met gereguleerde afgifte, glimepiride) en korterwerkende middelen (gliquidon). Glibenclamide is niet meer gecommercialiseerd sinds september 2024. Gliquidon is niet meer gecommercialiseerd sinds februari 2025.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn een behandeloptie bij onvoldoende doeltreffendheid van metformine of bij contra-indicatie voor metformine. Kortwerkende middelen geven een kleiner risico van hypoglykemie.[6]
- De hypoglykemiërende sulfamiden verminderen de microvasculaire complicaties van type 2-diabetes, maar niet de macrovasculaire complicaties.[6]
- Het belangrijkste risico bij het gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden is hypoglykemie. Dat risico is des te groter bij oudere of ondervoede patiënten of bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie de rubrieken *"Interacties"* en *"Bijzondere voorzorgen"*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Allergie voor sulfamiden.
- Combinatie met gliniden.
- Glibenclamide, gliclazide en glimepiride: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral door producten met een lange werkingsduur en bij ouderen (in het bijzonder glibenclamide).
- Matige gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Overgevoeligheidsreacties t.h.v. huid en mucosa met kruisallergie met de antibacteriële sulfamiden, fotosensibilisatie.
- Zelden: cholestatische icterus, hematologische afwijkingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap: wegens een gebrek aan gegevens wordt gebruik van de hypoglykemiërende sulfamiden die in België op de markt zijn, afgeraden.
- Borstvoeding: wegens een gebrek aan gegevens wordt gebruik van de hypoglykemiërende sulfamiden die in België op de markt zijn, afgeraden.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Er zijn geen gegevens die de hypoglykemiërende sulfamiden beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.[17]
- Nierinsufficiëntie komt vaker voor bij oudere patiënten. Met hypoglykemiërende sulfamiden is voorzichtigheid geboden als er sprake is van matige nierinsufficiëntie (verhoogd risico op hypoglykemie) en ze zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, worden hypoglykemiërende sulfamiden soms overwogen.

Interacties

- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β-blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling. Het risico op hypoglykemie is ook groter bij associëren met ACE-inhibitoren, met antibacteriële sulfamiden, met fibraten en met NSAID's.
- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn substraten van CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*); door interactie met andere substraten van CYP2C9 of met CYP2C9-inhibitoren kan het hypoglykemiërend effect worden gepotentialiseerd.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid in geval van nierinsufficiëntie, vooral met producten met lange werkingsduur, gezien het risico van hypoglykemie.
- Gezien het risico op ernstige hypoglykemie bij het gebruik ervan, moeten hypoglykemiërende sulfamiden worden vermeden voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt (bv. beroepschauffeurs).

Toediening en posologie

- Men begint met lage doses, vooral bij ouderen, en verhoogt de dosis geleidelijk indien na één of twee weken onvoldoende resultaat bekomen wordt.
- Kortwerkende hypoglykemiërende sulfamiden worden 20 à 30 minuten vóór de maaltijd ingenomen om de vroegtijdige insulinesecretie te verbeteren en de postprandiale hyperglykemie te beperken; langwerkende preparaten kunnen worden ingenomen vlak voor of tijdens een maaltijd, meestal het ontbijt.

5.1.4. Gliniden

Gliniden hebben een structuur die verschilt van deze van de hypoglykemiërende sulfamiden, maar het werkingsmechanisme, stimulatie van de insulinesecretie, is vergelijkbaar.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Het effect van repaglinide treedt sneller op dan dit van de hypoglykemiërende sulfamiden, en de werkingsduur is korter.

- Hun effect op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend.
- Het belangrijkste risico bij het gebruik van gliniden is hypoglykemie. Dat risico is des te groter bij oudere of ondervoede patiënten of bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie de rubrieken *"Interacties"* en *"Bijzondere voorzorgen"*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Combinatie met hypoglykemiërende sulfamiden.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Allergische huidreacties.
- Zelden: verhoging van de leverenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap: wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik afgeraden.
- Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Repaglinide werd niet bestudeerd bij personen ouder dan 75 jaar.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.[17]
- Nierinsufficiëntie komt vaker voor bij oudere patiënten. Gliniden vereisen geen aanpassing van de dosis in geval van nierinsufficiëntie, in tegenstelling tot hypoglykemiërende sulfamiden (*zie 5.1.3. rubriek "Oudere patiënten"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, worden gliniden soms overwogen.

Interacties

- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β-blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling en bij associëren met ACE-inhibitoren.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Repaglinide is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico op ernstige hypoglykemie bij het gebruik ervan, moet repaglinide worden vermeden voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt (bv. beroepschauffeurs).

5.1.5. Glitazonen

De glitazonen (syn. thiazolidinediones) verminderen de insulineresistentie ter hoogte van de skeletspieren en verminderen de glucoseproductie in de lever.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Pioglitazon heeft slechts een beperkte plaats, gezien de mogelijke ongewenste effecten en het ontbreken van gunstige effecten op de complicaties van type 2-diabetes.[6]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.

Contra-indicaties

- Hartfalen of antecedenten ervan.
- Blaaskanker of antecedenten ervan, niet onderzochte macroscopische hematurie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral in combinatie met andere antidiabetica.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.
- Water- en zoutretentie, met mogelijk uitlokken of verergeren van hartfalen.
- Zelden: leverfunctiestoornissen.
- Verhoogd fractuurrisico.
- Macula-oedeem.
- Licht verhoogd risico van blaaskanker.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap: wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik afgeraden.
- Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten".*
- Er zijn geen gegevens die pioglitazon beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- Het risico op hartfalen en fracturen is bijzonder zorgwekkend bij ouderen, net als het negatieve effect op het gewicht.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met insuline en met NSAID's.
- Pioglitazon is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Ouderen: gezien de leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, fracturen en hartfalen) is de risico-batenverhouding ongunstig.

- Bij patiënten met risicofactoren voor hartfalen is voorzichtigheid geboden: traag opstarten en aanpassen van de dosis en nauwgezette monitoring worden aangeraden.
- Voorzichtigheid bij gebruik van pioglitazon samen met insuline of NSAID's (verhoogd risico van hartfalen).
- Het is aanbevolen de leverenzymen te controleren bij het begin van de behandeling en nadien op regelmatige basis.

5.1.6. Gliptinen (DPP-4-inhibitoren)

De gliptinen zijn inhibitoren van het dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), een enzym verantwoordelijk voor de inactivatie van de incretinehormonen *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) en *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). GLP-1 en GIP zijn intestinale hormonen die de glykemiecontrole verzekeren door vertragen van de maaglediging, stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinevrijstelling door de β-cellen en beïnvloeden van de glucagonvrijstelling door de α-cellen van de pancreas.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1*.
- De gliptinen hebben geen effect op het lichaamsgewicht.[26] De enige beschikbare gegevens over hun effect op diabetescomplicaties zijn afkomstig van cardiovasculaire veiligheidsstudies waarin geen toename of vermindering van het cardiovasculaire risico wordt aangetoond.[27 28 29 6]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie bij associëren met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
- Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, gewrichtspijnen.
- Zelden: pancreatitis, darmobstructie, galaandoeningen, bulleus pemfygoïd.
- Alogliptine en vildagliptine: zelden ook leverstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1*.
- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Studies die gliptinen hebben geëvalueerd op klinische eindpunten, omvatten populaties van 65 jaar en ouder, maar grootschalige ervaring op lange termijn blijft nog beperkt (zie ook *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Omdat de prevalentie van hartfalen hoger is bij ouderen, is voorzichtigheid des te belangrijker (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Vildagliptine (en waarschijnlijk ook met de andere gliptinen): verhoogd risico op angioedeem bij gelijktijdig gebruik met ACE-inhibitoren (*zie 1.7.1.*).
- Linagliptine, saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Linagliptine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- Alogliptine, saxagliptine en vildagliptine: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen.
- De leverfunctie controleren vóór en tijdens de behandeling.

5.1.7. GLP-1-analogen (incretinemimetica)

Dulaglutide, exenatide (niet meer gecommercialiseerd sinds december 2024), liraglutide en semaglutide zijn analogen van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); dit is een intestinaal hormoon dat de glykemiecontrole verzekert door vertraging van de maaglediging, vermindering van de glucagonvrijstelling door de α-cellen van de pancreas, en stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinevrijstelling door de β-cellen.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- GLP-1-analogen worden gewoonlijk in associatie met andere hypoglykemiërende middelen gebruikt.[6] In tegenstelling tot insuline geven ze gewichtsdaling.[6]
- Dulaglutide en semaglutide voor subcutaan gebruik worden eenmaal per week toegediend. Liraglutide wordt dagelijks toegediend. Semaglutide is ook in orale vorm beschikbaar [*zie Folia juni 2021*].
- Dulaglutide, liraglutide en semaglutide hebben een gunstig effect op het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten, en in mindere mate bij patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten [*zie Folia mei 2019 en Folia december 2019*].[30 31 32]
- Een studie heeft aangetoond dat injecteerbaar semaglutide een gunstig effect heeft op de progressie van diabetische nefropathie bij patiënten met een hoog risico op progressie van de nierinsufficiëntie en een hoog risico op complicaties (gemiddelde eGFR van 47 ml/min en een mediane albuminurie/creatininurie ratio van ongeveer 600 mg/g) [*zie Folia juli 2026*].
- Sommige richtlijnen stellen injecteerbare GLP-1-analogen voor als eerste keuze wanneer een injecteerbare behandeling overwogen wordt bij type 2-diabetes.[32]
- Orale semaglutide heeft ook een gunstig effect laten zien op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (zie Folia januari 2026). De orale vorm wordt beter aanvaard door patiënten die geen injecties willen, maar dat voordeel moet worden afgewogen tegen de strikte toedieningswijze (nuchter, beperkte hoeveelheid water, 30 minuten wachten alvorens te eten of andere geneesmiddelen in te nemen).
- Gezien het geringe risico van ernstige hypoglykemie behoren GLP-1-analogen tot de behandelopties voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt[26] (bv. beroepschauffeurs).
- Liraglutide en semaglutide (aan een hogere dosis) hebben ook als indicatie gewichtsbeheersing in geval van obesitas bij volwassenen en bij kinderen vanaf 12 jaar[33] [*zie 5.2.* en *5.2.1.*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen en, in het geval van dulaglutide en liraglutide, bij kinderen vanaf 10 jaar, als monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Liraglutide en semaglutide subcutaan (onder een andere commerciële naam): ook gewichtsbeheersing bij volwassenen met obesitas, in combinatie met een caloriearm dieet en een verhoogde fysieke activiteit (*zie 5.2.*).

Contra-indicaties

- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Hypoglykemie (zelden ernstig).
- Gastro-intestinale stoornissen: misselijkheid en diarree (zeer frequent); dyspepsie, braken en buikpijn (frequent); darmobstructie (zelden).
- Hoofdpijn en duizeligheid (frequent).
- Pancreatitis (zelden).
- Galsteenvorming (weinig frequent tot frequent), cholecystitis (zelden).
- Ernstige allergische reacties waaronder anafylaxie en angio-oedeem (zelden).
- Pulmonale aspiratie tijdens anesthesie of diepe sedatie, als gevolg van vertraagde maaglediging (signaal).
- Suïcidaliteit: (niet-eenduidig) signaal zonder bewijs van een oorzakelijk verband.
- Er wordt een risico op diabetische retinopathie gesuggereerd, door een snelle daling van de glykemie (nog te bevestigen).
- Semaglutide: ook ischemische aantasting van de nervus opticus (NAION) met snelle achteruitgang van het zicht (1/10 000 gevallen per jaar gebruik) (zie *EMA PRAC juni 2025*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap:
  - Gebruik wordt afgeraden, want 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).
  - Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Studies die GLP-1-analogen hebben geëvalueerd op klinische eindpunten, omvatten populaties van 65 jaar en ouder, maar grootschalige ervaring op lange termijn blijft nog beperkt (zie ook de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, wordt een GLP 1-analoog soms overwogen.

Interacties

- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling. In combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Vertraging van de maaglediging, met mogelijk gewijzigde resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen en een effect op hun werking. Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Semaglutide oraal: bevat een hulpstof (natriumsalcaprozaat) die kan leiden tot een verhoogde absorptie van andere geneesmiddelen. Het is raadzaam semaglutide oraal niet tegelijkertijd met andere geneesmiddelen in te nemen. Een stijging van de serumconcentratie van levothyroxine werd waargenomen bij gelijktijdig gebruik met semaglutide oraal.

Bijzondere voorzorgen

- **Electieve chirurgie of endoscopische onderzoeken onder anesthesie:** GLP-1-analogen vertragen de maaglediging en verhogen mogelijk het risico op longaspiratie tijdens anesthesie. De huidige aanbevelingen stellen niet meer voor om de behandeling systematisch te stoppen vóór een ingreep, maar ze raden een individuele risicobeoordeling aan, waarbij rekening wordt gehouden met onder andere de indicatie, de symptomen die wijzen op een vertraagde maaglediging en de behandelingsfase (het risico lijkt hoger te zijn tijdens de titratie). Als wordt besloten de behandeling te stoppen, zijn de modaliteiten onderwerp van discussie; in de praktijk wordt doorgaans voorgesteld om de behandeling te onderbreken op de dag van de ingreep voor de dagelijkse toedieningsvormen en een week op voorhand voor de wekelijkse toedieningsvormen. Bij hoogrisicopatiënten kan een uitsluitend vloeibaar dieet gedurende de 24 uur voorafgaand aan de ingreep overwogen worden.[34] [35] [36] Werd de behandeling gestopt, dan is de hervatting afhankelijk van een correcte hervatting van de voedselinname.
- Een vertraagde gastro-intestinale motiliteit kan ook invloed hebben op de kwaliteit van de voorbereiding op endoscopische onderzoeken van het spijsverteringsstelsel, en dus op de diagnostische betrouwbaarheid van die onderzoeken.[37]
- Bij sommige type 2-diabetespatiënten met hoge insulinebehoefte kan door toevoegen van een GLP-1-analoog de dosis insuline geleidelijk verlaagd worden. Dit moet nauwkeurig worden opgevolgd: een te snelle dosisverlaging van insuline geeft een verhoogd risico op ketoacidose bij type 2-diabetes.
- GLP-1-analogen worden best niet gebruikt bij patiënten met diabetische gastroparese of een andere ernstige gastro-intestinale aandoening (zoals pancreatitis) wegens hun gastro-intestinale ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens bij deze populatie.
- Er wordt een tijdelijk verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva vermoed bij patiënten die GLP-1-analogen krijgen in het kader van een behandeling van obesitas (*zie Folia juli 2025*; *zie 5.2.*). Deze geneesmiddelen worden echter afgeraden tijdens de zwangerschap.

5.1.8. Gecombineerde GIP/GLP-1-analogen

Tirzepatide is een "dubbele agonist" van zowel GLP-1 als het glucose-afhankelijke insulinotrope polypeptide GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Het verhoogt de door voedsel gestimuleerde insulinesecretie en de insulinegevoeligheid. Tirzepatide vermindert ook de glucagonsecretie en de voedselinname en vertraagt de maaglediging.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Bij type 2-diabetes neemt tirzepatide momenteel een positie in die dicht bij die van de GLP-1-analogen

ligt (*zie 5.1.7.*).

- Tirzepatide is effectief in het onder controle houden van diabetes en voor gewichtsbeheersing bij diabetespatiënten met overgewicht (*zie Folia september 2023*).
- Het is ook effectief voor gewichtsverlies bij personen zonder diabetes maar met obesitas of overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbide aandoeningen (*zie Folia november 2024*).
- Het effect op het gewicht is meer uitgesproken bij patiënten zonder diabetes *zie 5.2.* en *5.2.2.*.
- Een RCT toonde aan dat tirzepatide vergelijkbaar is met dulaglutide (*zie 5.1.7.*) bij het voorkomen van ernstige cardiovasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes met cardiovasculaire antecedenten.[38] Momenteel zijn er geen andere gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van tirzepatide bij andere complicaties die verband houden met type 2-diabetes of obesitas.
- Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van de GLP 1-analogen, met vooral gastro-intestinale stoornissen als ongewenste effecten. Bepaalde ernstige ongewenste effecten worden vermeld en ook een risico op interacties met andere geneesmiddelen. Het veiligheidsprofiel op langere termijn is niet bekend.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid bij kinderen ouder dan 10 jaar met type 2-diabetes die minder dan 50 kg wegen of die bij de start van de behandeling een BMI hebben onder het 85e percentiel. Bij kinderen met een gewicht van minder dan 60 kg zijn de veiligheidsgegevens beperkt, dus voorzichtigheid is geboden bij het verhogen van de dosis tirzepatide tot 10 mg.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen, adolescenten en kinderen (⩾ 10 jaar) als monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Gewichtsbeheersing bij volwassenen, als aanvulling op aanpassingen van de leefstijl bij obesitas of overgewicht met comorbide aandoeningen.
- Dit geneesmiddel wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald bij de behandeling van type-2 diabetes (situatie op 01/03/2026).

Ongewenste effecten

- Zeer vaak gastro-intestinale stoornissen.
- Hypoglykemie bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, overgevoeligheidsreacties, verminderde eetlust, duizeligheid, hypotensie, haarverlies, vermoeidheid.
- Zelden: pancreatitis, cholelithiase, ernstige nierinsufficiëntie, gastroparese, angio-oedeem en anafylactische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap:
  - Gebruik wordt afgeraden, want 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).
  - Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij oudere patiënten, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de huidige ervaring met deze moleculen nog zeer beperkt is.

Interacties

- Tirzepatide vertraagt de maaglediging en kan de resorptieomvang en -snelheid van andere orale

geneesmiddelen verminderen, in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging. Voorzichtigheid is aangewezen bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling.
- Bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of basaal insuline wordt een dosisverlaging van het hypoglykemiërend sulfamide en/of van de insuline aanbevolen.
- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.

Bijzondere voorzorgen

- De patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico en de symptomen van pancreatitis, hypoglykemie en dehydratie in geval van braken of diarree door tirzepatide.
- De gecombineerde GIP/GLP-1-analogen vertragen de maaglediging en verhogen mogelijk het risico op longaspiratie tijdens anesthesie (risico op inhalatie van de maaginhoud). Zoals voor de GLP-1-analogen is voorzichtigheid geboden bij diepe sedatie of algemene anesthesie, in het bijzonder wanneer er factoren zijn die wijzen op een vertraagde maaglediging (*zie 5.1.7.*, rubriek *"Bijzondere voorzorgen"* voor meer details).
- Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *rubriek "Interacties"*).
- Er wordt een tijdelijk verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva vermoed bij patiënten die een gecombineerd GIP/GLP-1-analoog krijgen in het kader van een behandeling van obesitas (*zie Folia juli 2025*; *zie 5.2.*). Deze geneesmiddelen worden echter afgeraden tijdens de zwangerschap.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetische retinopathie (SKP).

5.1.9. Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)

De gliflozinen zijn inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de terugresorptie van glucose in de nieren, met uitlokking van glucosurie. Het mechanisme van hun gunstig effect bij hart- en nierinsufficiëntie is nog onvoldoende gekend.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Gliflozinen veroorzaken een lichte gewichtsdaling[26] en hebben een gering risico van hypoglykemie.[6]
- Bij type 2-diabetici met bestaande macroangiopathie of met hoog cardiovasculair risico rapporteert men:
  - bemoedigende resultaten op bepaalde cardiovasculaire (ischemische) complicaties van diabetes met canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine; het voordeel in absolute waarde is beperkt [zie de commentaren over deze studies in *Folia februari 2017 en Folia mei 2019*].
  - een daling van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (*zie Folia februari 2021*).
  - een renoprotectief effect bij diabetische nefropathie met belangrijke albuminurie (⩾ 200 mg/g) [*zie Folia oktober 2019* en *Folia februari 2021*].
- Studies tonen ook een gunstig effect voor dapagliflozine en empagliflozine, bij hartfalen en bij chronische nierinsufficiëntie met belangrijke albuminurie (⩾ 200 mg/g), al dan niet in de aanwezigheid van diabetes. Deze indicaties zijn opgenomen in de SKP en een terugbetaling is voorzien onder bepaalde voorwaarden (situatie op 1/03/2026) [*zie 1.3.*, *Folia februari 2021*, *Folia juni 2021*, *Folia september 2021*, *Folia oktober 2021*, *Folia mei 2022* en *Folia september 2023*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen en bij kinderen vanaf 10 jaar, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.

- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Dapagliflozine en empagliflozine: ook symptomatisch chronisch hartfalen en chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ketoacidose onder behandeling met gliflozines waarbij geen andere uitlokkende gebeurtenis werd geïdentificeerd.
- Type 1-diabetes.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
- Zeer vaak: genitale candidose bij de vrouw en symptomen van volumedepletie bij ouderen ⩾ 75 jaar.
- Vaak: urineweginfecties (meestal bacterieel, zelden veroorzaakt door Candida), genitale candidose bij de man, polyurie (met dorst, obstipatie, duizeligheid), polycytemie (reversibel), waarschijnlijk zonder nadelige klinische gevolgen.
- Minder vaak: hypotensie en syncope.
- Soms: tijdelijke verhoging van het serumcreatinine.
- Risico van diabetische ketoacidose "met een atypische presentatie" (zonder uitgesproken verhoogde glykemie) en nood voor dringende hospitalisatie; patiënten moeten op de hoogte zijn van de alarmsymptomen zoals nausea en braken, epigastrische pijn, overmatige dorst, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, slaperigheid.
- Necrotiserende fasciitis van het perineum of gangreen van Fournier (zeldzaam).
- Canagliflozine: verhoogd fractuurrisico, vooral bij oudere patiënten; dit zou verband kunnen houden met verminderde botmineraaldichtheid.
- Canagliflozine: verhoogd risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen in 2 grootschalige RCT's. Een klasse-effect is mogelijk.
- Dapagliflozine en empagliflozine: mogelijk verhoogd risico van bepaalde kankers (*risk management plan* EMA, studies lopende).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Studies die de gliflozinen hebben geëvalueerd op klinische eindpunten, omvatten populaties van 65 jaar en ouder, maar grootschalige ervaring op lange termijn blijft nog beperkt (zie ook de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, wordt een gliflozine soms overwogen.

Interacties

- Toename van het effect van thiaziden en lisdiuretica.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling. In

combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Empagliflozine en canagliflozine zijn substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het hypoglykemiërend effect van gliflozinen neemt af wanneer de renale creatinineklaring lager is dan 60 ml/min.
- De nierfunctie controleren voor de start van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen.
- Er werd een risico van amputatie van de onderste ledematen beschreven met bepaalde gliflozines (*zie Folia augustus 2017*), regelmatige voetcontroles zijn daarom aan te raden.
- Voorzichtigheid bij patiënten met risico van volumedepletie zoals patiënten onder diuretica, ouderen. Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van de gliflozinen te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Het is raadzaam de gliflozines tijdelijk te stoppen bij majeure chirurgische ingreep (1 tot 3 dagen ervoor, afhankelijk van de bron) of hospitalisatie wegens ernstige ziekte, tot de patiënt stabiel is, wegens risico van dehydratie, elektrolytenstoornissen en diabetische keto-acidose.
- Risico van diabetische ketoacidose met een atypische presentatie: screening van risicofactoren (acute situaties met risico van dehydratie of langdurig vasten, situaties waarin insulinedosis verlaagd is, …) en monitoring worden aangeraden.

5.1.10. Combinatiepreparaten

Het mogelijk voordeel op het vlak van therapietrouw moet afgewogen worden tegen de beperkte dosisaanpassingsmogelijkheden en het risico van ongewenste effecten.

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

- *Zie 5.1.2. (metformine)*, *5.1.6. (gliptinen)*, *5.1.9. (gliflozinen)*, *5.1.1. en 5.1.7.*.

5.2. Obesitas

De geneesmiddelen tegen obesitas worden ingedeeld in verschillende categorieën, afhankelijk van hun werkingsmechanisme. Sommige hebben een (neuro-)hormonale werking door activatie van het incretinesysteem (GLP-1-analogen en gecombineerde GIP/GLP-1-analogen), terwijl andere rechtstreeks inwerken op het spijsverteringsstelsel (orlistat) of op het centrale zenuwstelsel (naltrexon-bupropion).

Plaatsbepaling

- Zie ook WOREL richtlijnen *"multimodale aanpak van obesitas bij volwassenen"* en *"multimodale aanpak van obesitas bij kinderen"*.
- Obesitas, gekenmerkt door een overmatige vetmassa, wordt meestal gedefinieerd door een body mass index (BMI) ⩾ 30 kg/m² en gaat gepaard met een verhoogd risico op comorbiditeiten (met name type 2-diabetes, hart- en vaatziekten, slaapapneu, artrose) en vroegtijdige mortaliteit. De BMI alleen is echter niet voldoende om het individuele risico nauwkeurig in te schatten.[39]
- Bij patiënten met belangrijk overgewicht (BMI > 30 kg/m², of BMI > 27 kg/m² indien geassocieerd aan andere risicofactoren zoals hypertensie, diabetes of hyperlipidemie) heeft medicamenteuze behandeling enkel zin binnen een globale, multidisciplinaire aanpak en in combinatie met andere maatregelen (bv. aanpassing van de voeding, fysieke inspanning, gedragstherapie).[40 41]

- Voor alle gebruikte methodes geldt dat het gewicht opnieuw progressief toeneemt na het stoppen van de behandeling. Dat is een grote uitdaging voor de aanpak van obesitas op langere termijn.
- GLP-1-analogen liraglutide en semaglutide hebben als indicatie zowel type 2-diabetes als, in hogere doses, gewichtsbeheersing (*zie 5.2.1.* voor meer details). Tirzepatide, een gecombineerd GIP/GLP-1 analoog, heeft ook de dubbele indicatie (*zie 5.2.2.* voor meer details). Orlistat en de associatie naltrexon + bupropion zijn daarentegen uitsluitend geïndiceerd voor gewichtsbeheersing (*zie 5.2.3.* en *5.2.4.* voor meer details). Voor elk van deze geneesmiddelen geldt dat het een aanvulling vormt op aanpassingen van de levensstijl.
- We zien een offlabel gebruik van Ozempic® en Rybelsus® (op de markt gebracht voor de behandeling van type 2-diabetes), wat gevolgen heeft voor de beschikbaarheid van deze geneesmiddelen voor diabetespatiënten (voir Folia d'avril 2025).
- Het nut van metformine (offlabel gebruik) in de behandeling van obesitas is beperkt, want het gewichtsverlies dat kan worden toegeschreven aan metformine, is klein.[42 39]
- Het gebruik van schildklierhormonen en/of amfetaminederivaten bij obesitas, eventueel in magistrale bereidingen, heeft een negatieve risico-batenverhouding. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van gebruik bij deze indicatie. Ook moet rekening worden gehouden met het risico op amfetamineafhankelijkheid.
- Kinderen en adolescenten: Farmacologische behandelingen van obesitas zijn vooral onderzocht bij volwassenen. Wanneer een geneesmiddel bij een kind of adolescent wordt overwogen, behoort de opstart van de behandeling tot de gespecialiseerde zorg en maakt deze steeds deel uit van een globale aanpak, waarbij niet-medicamenteuze interventies worden gecombineerd met medicamenteuze behandeling (zie WOREL-richtlijn *"Multimodale aanpak van obesitas bij kinderen"*). GLP-1-analogen en orlistat werden in combinatie met aanpassingen van de leefstijl geëvalueerd bij een beperkt aantal patiënten jonger dan 18 jaar en gedurende een korte periode (gemiddeld 6 maanden): vanaf 6 jaar voor liraglutide[43 44], vanaf 10 jaar voor orlistat[45] en vanaf 12 jaar voor injecteerbare semaglutide.[46] Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid of veiligheid bij personen jonger dan 18 jaar beschikbaar voor tirzepatide (voor de behandeling van obesitas) of de combinatie naltrexon/bupropion.
- Setmelanotide heeft als indicatie de behandeling van obesitas en het reguleren van honger bij specifieke zeldzame ziekten (*zie 20.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met obesitas gaat het starten van een medicamenteuze behandeling voor gewichtsverlies gepaard met een verhoogd risico op ongeplande zwangerschappen. Omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid, worden deze geneesmiddelen afgeraden tijdens de zwangerschap. GLP-1-analogen en tirzepatide vertragen de gastro-intestinale motiliteit en kunnen de effectiviteit van orale anticonceptiva tijdelijk verminderen (*zie Folia juli 2025*). Dat geldt ook voor orlistat, vanwege de ernstige diarree die het kan veroorzaken.
- Bij patiënten met obesitas die beginnen met afvallen is het belangrijk te anticiperen op een dalende behoefte aan bepaalde behandelingen (antihypertensiva, antidiabetica, levothyroxine), om overdosering te vermijden. De doseringen moeten ook regelmatig worden aangepast aan de klinische en biologische evolutie.[47 48]

5.2.1. GLP-1-analogen

Liraglutide en semaglutide zijn analogen van het incretinehormoon glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Dit is een intestinaal hormoon dat de insulinesecretie verhoogt, de glucagonvrijstelling vermindert en de maaglediging vertraagt. Door het gevoel van verzadiging te verhogen en het gevoel van honger te verminderen, wordt ook de voedselinname verminderd.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over obesitas, *zie 5.2.*
- GLP-1-analogen hebben als indicatie type 2-diabetes (*zie 5.1.7.*). Sommige van die GLP-1-analogen werden ook beoordeeld bij obesitas, in hogere doses dan bij diabetes en in combinatie met leefstijlaanpassing.
  - Liraglutide geeft een bijkomend gewichtsverlies van ongeveer 5% vergeleken met placebo. Die gewichtsdaling geldt vooral in het eerste jaar van de behandeling (plateau-effect).[49] Langetermijnresultaten (>3 jaar) en positieve effecten op bepaalde obesitasgerelateerde aandoeningen (preventie van diabetes, slaapapneu, cardiovasculaire events bij patiënten zonder diabetes) werden niet duidelijk vastgesteld.[50] [51] Na het stoppen van de behandeling neemt het gewicht opnieuw progressief toe (*zie Folia januari 2017* en *Folia augustus 2022*).
  - Injecteerbare semaglutide leidt tot een bijkomende gewichtsdaling van ongeveer 11% vergeleken met placebo.[49] Ook die daling is vooral uitgesproken tijdens het eerste jaar en na het stoppen van de behandeling neemt het gewicht opnieuw progressief toe (*zie Folia april 2021* en *Folia april 2023*). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid na 4 jaar.[52] Injecteerbare semaglutide in een hoge dosis en in combinatie met leefstijlaanpassingen toonde, bij obesitas en zonder diabetes, significante winst op obesitasgerelateerde aandoeningen: enerzijds op majeure cardiovasculaire events, enkel in secundaire preventie (*zie Folia januari 2024*), en anderzijds op pijn en mobiliteit bij patiënten met knieartrose.[53]
  - Orale semaglutide in een dosis van 50 mg/dag levert een bijkomende gewichtsdaling op die vergelijkbaar is met die bij injecteerbare semaglutide.[54] De behandeling van obesitas is geen officiële indicatie van orale semaglutide (situatie op 1/06/2025).
- De positieve effecten van GLP-1-analogen bij obesitas moeten worden afgewogen tegen hun veiligheid van gebruik. Het veiligheidsprofiel op langere termijn, vooral bij een hoge dosis, is nog onvoldoende onderbouwd. Er is melding gemaakt van een verhoogd suïciderisico, maar tot op heden werd geen causaal verband vastgesteld (*zie EMA PRAC april 2024*). Het bijbehorende, niet te verwaarlozen verlies van spiermassa roept belangrijke vragen op.[55] Hetzelfde geldt voor de verslechtering van de cardiometabole parameters (glykemie, bloeddruk, cholesterolgehalte in het bloed) die werd waargenomen bij het stopzetten van de behandeling.[55] Bij grootschalig gebruik moet ook rekening gehouden worden met zeldzame maar ernstige ongewenste effecten. Geleidelijke gewichtstoename na het stoppen van de behandeling is ook een factor om rekening mee te houden (*zie Folia mei 2026*).
- We zien een offlabel gebruik van Ozempic® en Rybelsus® (op de markt gebracht voor de behandeling van type 2-diabetes), wat gevolgen heeft voor de beschikbaarheid van deze geneesmiddelen voor diabetespatiënten (*zie Folia april 2025*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gewichtsbeheersing, in combinatie met leefstijlaanpassing, bij volwassenen met obesitas (BMI ⩾ 30kg/m^2) of met overgewicht (BMI ⩾ 27kg/m^2) en ten minste één overgewichtgerelateerde comorbiditeit (bv. pre-diabetes of type 2 diabetes, dyslipidemie, gecontroleerde hypertensie, slaapapneu).
- Gewichtsbeheersing in combinatie met leefstijlaanpassing bij kinderen vanaf 12 jaar met obesitas en een lichaamsgewicht van meer dan 60 kg.
- Liraglutide: ook gewichtsbeheersing in combinatie met leefstijlaanpassing bij kinderen vanaf 6 jaar met obesitas en een lichaamsgewicht van 45 kg of meer.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Hypoglykemie (zelden ernstig).
- Gastro-intestinale stoornissen: misselijkheid, diarree, braken en buikpijn (zeer frequent); dyspepsie (frequent); darmobstructie (zelden).

- Hoofdpijn en duizeligheid (frequent).
- Pancreatitis (zelden).
- Galsteenvorming (frequent), cholecystitis (zelden).
- Ernstige allergische reacties waaronder anafylaxie en angio-oedeem (zelden).
- Pulmonale aspiratie tijdens anesthesie of diepe sedatie, als gevolg van vertraagde maaglediging (signaal).
- Suïcidaliteit: (niet-eenduidig) signaal zonder bewijs van een oorzakelijk verband.
- Semagutide: ook ischemische aantasting van de nervus opticus (NAION) met snelle achteruitgang van de het zicht (1/10.000 gevallen per jaar gebruik) (*zie EMA PRAC januari 2025*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt afgeraden om (te proberen) gewicht te verliezen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Zwangerschap:
  - Gebruik wordt afgeraden, want 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).
  - Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Interacties

- Vertraging van de maaglediging, met mogelijk gewijzigde resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen en een effect op hun werking. Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

Bijzondere voorzorgen

- **Electieve chirurgie of endoscopische onderzoeken onder anesthesie:** GLP-1-analogen vertragen de maaglediging en verhogen mogelijk het risico op longaspiratie tijdens anesthesie. De huidige aanbevelingen stellen niet meer voor om de behandeling systematisch te stoppen vóór een ingreep, maar ze raden een individuele risicobeoordeling aan, waarbij rekening wordt gehouden met onder andere de indicatie, de symptomen die wijzen op een vertraagde maaglediging en de behandelingsfase (het risico lijkt hoger te zijn tijdens de titratie). Als wordt besloten de behandeling te stoppen, zijn de modaliteiten onderwerp van discussie; in de praktijk wordt doorgaans voorgesteld om de behandeling te onderbreken op de dag van de ingreep voor de dagelijkse toedieningsvormen en een week op voorhand voor de wekelijkse toedieningsvormen. Bij hoogrisicopatiënten kan een uitsluitend vloeibaar dieet gedurende de 24 uur voorafgaand aan de ingreep overwogen worden.[34] [35] [36] Werd de behandeling gestopt, dan is de hervatting afhankelijk van een correcte hervatting van de voedselinname.
- Een vertraagde gastro-intestinale motiliteit kan ook invloed hebben op de kwaliteit van de voorbereiding op endoscopische onderzoeken van het spijsverteringsstelsel, en dus op de diagnostische betrouwbaarheid van die onderzoeken.[37]
- GLP-1-analogen worden best niet gebruikt bij patiënten met diabetische gastroparese of een andere ernstige gastro-intestinale aandoening (zoals pancreatitis) wegens hun gastro-intestinale ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens bij deze populatie.
- Er wordt een tijdelijk verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva vermoed bij patiënten die GLP-1-analogen krijgen in het kader van een behandeling van obesitas (*zie Folia juli 2025*). Deze geneesmiddelen worden echter afgeraden tijdens de zwangerschap.

5.2.2. Gecombineerde GIP/GLP-1-analogen

Tirzepatide is een "dubbele agonist" van zowel GLP-1 als het glucose-afhankelijke insulinotrope polypeptide GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Dit zijn intestinale hormonen die de insulinesecretie verhogen, de glucagonvrijstelling verminderen en de maaglediging vertragen. Door het gevoel van verzadiging te verhogen en het gevoel van honger te verminderen, wordt ook de voedselinname verminderd. De specialiteit met de dubbele indicatie "diabetes" en "obesitas" in zijn SKP, is opgenomen bij de antidiabetica (*zie 5.1.8.*).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over obesitas, *zie 5.2.*
- Tirzepatide, een gecombineerd GIP/GLP-1 analoog, heeft als indicatie zowel type 2-diabetes als gewichtsverlies bij personen (met of zonder diabetes) met obesitas of overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbide aandoeningen (*zie Folia september 2023* en *Folia november 2024*).
- Bij volwassen patiënten met obesitas leidt tirzepatide in combinatie met een aanpassing van de leefstijl tot een bijkomend gewichtsverlies van ongeveer 12 à 17% in vergelijking met placebo.[49]
- Men zag winst op bepaalde obesitasgerelateerde aandoeningen (o.a. slaapapneu[56] , hartfalen[57] , ...), mogelijk in verband met het gewichtsverlies.
- Een RCT toonde aan dat tirzepatide vergelijkbaar is met dulaglutide (*zie 5.1.7.*) bij het voorkomen van ernstige cardiovasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes met cardiovasculaire antecedenten. Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van tirzepatide bij majeure cardiovasculaire events zonder diabetes.
- Wat veiligheid betreft, roepen dubbele GIP/GLP-1-agonisten meestal dezelfde vragen op als de GLP-1-analogen (*zie 5.2.1.*). De ervaring op lange termijn is nog beperkt en met het oog op grootschalig gebruik moet ook rekening worden gehouden met de kans op zeldzame maar ernstige ongewenste effecten. Ook het verlies van vetvrije massa, de gewichtstoename na het stoppen van de behandeling en de secundaire verslechtering van de cardiometabole parameters zijn belangrijke aandachtspunten (*zie Folia mei 2026*).
- Het specialiteit dat tirzepatide bevat, staat vermeld in het hoofdstuk over diabetes (*zie 5.1.8.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gewichtsbeheersing, in combinatie met leefstijlaanpassing, bij volwassenen met obesitas (BMI ⩾ 30kg/m2) of met overgewicht (BMI ⩾ 27kg/m2) en ten minste één overgewichtgerelateerde comorbiditeit (bv. pre-diabetes of type 2 diabetes, dyslipidemie, gecontroleerde hypertensie, slaapapneu).

Ongewenste effecten

- Zeer vaak gastro-intestinale stoornissen.
- Hypoglykemie bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, overgevoeligheidsreacties, verminderde eetlust, duizeligheid, hypotensie, haarverlies, vermoeidheid.
- Zelden: pancreatitis, cholelithiase, ernstige nierinsufficiëntie, gastroparese, angio-oedeem en anafylactische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt afgeraden om (te proberen) gewicht te verliezen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Zwangerschap:
  - Gebruik wordt afgeraden, want 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).
  - Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.

Interacties

- Tirzepatide vertraagt de maaglediging en kan de resorptieomvang en -snelheid van andere orale geneesmiddelen verminderen, vooral in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging. Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (SKP). Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

Bijzondere voorzorgen

- De patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico en de symptomen van pancreatitis, hypoglykemie (bij diabetes) en dehydratie in geval van braken of diarree door tirzepatide.
- De gecombineerde GIP/GLP-1-analogen vertragen de maaglediging en verhogen mogelijk het risico op longaspiratie tijdens anesthesie (risico op inhalatie van de maaginhoud). Zoals voor de GLP-1-analogen is voorzichtigheid geboden bij diepe sedatie of algemene anesthesie, in het bijzonder wanneer er factoren zijn die wijzen op een vertraagde maaglediging (*zie 5.1.7.*, rubriek *"Bijzondere voorzorgen"* voor meer details).
- Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie de *rubriek "Interacties"*).
- Er wordt een tijdelijk verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva vermoed bij patiënten die een gecombineerd GIP/GLP-1-analoog krijgen in het kader van een behandeling van obesitas (*zie Folia juli 2025*). Deze geneesmiddelen worden echter afgeraden tijdens de zwangerschap.

5.2.3. Orlistat

5.2.4. Naltrexon + bupropion

Naltrexon is een opioïdantagonist (*zie 10.5.3.*). Bupropion (syn. amfebutamon) is een inhibitor die de heropname van noradrenaline en dopamine remt en wordt reeds gebruikt bij depressie (*zie 10.3.*) en rookstop (*zie 10.5.2.1.*). Deze actieve bestanddelen werken in op de honger- en beloningscentra van de hypothalamus.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over obesitas, *zie 5.2.*
- De associatie naltrexon + bupropion heeft als indicatie de behandeling van obesitas in combinatie met leefstijlaanpassing.[40] Naltrexon is een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren. Bupropion is een noradrenaline- en dopamine-heropnameremmer (*zie 10.5.2.1.*).
- De associatie geeft een bijkomende gewichtsdaling van ongeveer 4% in vergelijking met placebo.[49] Het is onduidelijk of dit effect na verloop van tijd behouden blijft.[58]
- Het veiligheidsprofiel na 1 jaar, vooral op cardiovasculair vlak, is slecht bekend.[59]
- In afwachting van de resultaten van een cardiovasculaire veiligheidsstudie (voorzien voor 2028), raadt het EMA een jaarlijkse opvolging aan en een stopzetting van de behandeling wanneer het cardiovasculaire risico groter wordt of wanneer het gewichtsverlies niet behouden blijft.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gewichtsbeheersing, in combinatie met leefstijlaanpassing, bij volwassenen met obesitas (BMI ⩾ 30kg/m^2) of met overgewicht (BMI ⩾ 27kg/m^2) en ten minste één overgewichtgerelateerde comorbiditeit (bv. diabetes, dyslipidemie, gecontroleerde hypertensie).

Contra-indicaties

- Ongecontroleerde hypertensie.
- Voorgeschiedenis van convulsies, anorexia-boulimie, bipolaire stoornis.
- Vastgestelde tumor van het centraal zenuwstelsel.

- Ontwenning van alcohol of benzodiazepine.
- Gelijktijdige toediening van naltrexon, bupropion, MAO-inhibitoren of opioïden.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- (Zeer) vaak: angst, slapeloosheid, agitatie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, arteriële hypertensie (die soms ernstig is).
- Soms: allergische reacties, palpitaties, thoracale pijn en veranderingen in het ECG.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt afgeraden om (te proberen) gewicht te verliezen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze associatie tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar over elk van beide bestanddelen).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze associatie tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar over elk van beide bestanddelen).

Interacties

- Bupropion is een substraat van CYP2B6 en een inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden in geval van suïcidaal risico, andere neuropsychiatrische symptomen, verhoogde bloeddruk of hart- en vaatziekten.
- De behandeling moet na 16 weken gestopt worden als de patiënt niet ten minste 5% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht verloren heeft (SKP) en na 1 jaar indien het cardiovasculaire risico toeneemt en/of het gewichtsverlies niet behouden blijft.
- Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 18 jaar.

5.3. Schildklierpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:
- thyroïdhormonen
- thyrotropine alfa
- thyreostatica
- jood.

5.3.1. Thyroïdhormonen

Levothyroxine (tetrajoodthyronine of T_4) wordt in de lever en andere weefsels gedeeltelijk omgezet tot liothyronine (trijoodthyronine of T_3).
De halfwaardetijd van T_4 is 6 à 7 dagen, en de *steady-state* wordt bij dagelijkse toediening slechts bereikt na 6 tot 8 weken; het effect kan meerdere weken na stoppen van de behandeling aanhouden.

Plaatsbepaling

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie is een goed gedocumenteerde indicatie van thyroïdhormonen.[60] In de meeste gevallen van multinodulair niet-toxisch struma en bij de behandeling van benigne nodules worden thyroïdhormonen niet meer gebruikt.[61]
- Het gebruik van thyroïdhormonen bij obesitas[62] en bij amenorroe of steriliteit die niet berust op schildklierstoornissen heeft geen zin en is gevaarlijk wegens het risico van thyreotoxicose.[63]

- Toediening van thyroïdhormonen bij subklinische hypothyreoïdie heeft geen bewezen voordeel [*zie Folia maart 2019*], maar biologische opvolging is soms nuttig (zie de rubriek *"Oudere patiënten"* voor meer informatie).[64] Er bestaat wel discussie over het voordeel van behandeling bij TSH-waarden > 10 mE/L [*zie Folia maart 2019*], of in geval van onvruchtbaarheid en zwangerschapswens.[65] Er zijn specifieke aanbevelingen voor de behandeling bij zwangere vrouwen. Bij ouderen is de risico-batenverhouding ongunstig tot TSH-drempelwaarden van 20 mE/L (*zie Folia juni 2022* en rubriek *"Oudere patiënten"*).[66]
- Er bestaat geen consensus over een eventuele systematische screening op afwijkingen in de schildklierfunctie. Bepaalde geneesmiddelen (amiodaron, lithium, jodium, enz.) kunnen schildklierafwijkingen veroorzaken, wat een controle rechtvaardigt.[67]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie.
- Sommige vormen van euthyroïd struma (maar zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Substitutiebehandeling na een schildklieroperatie, afhankelijk van de hormonale toestand na de operatie.
- Ziekte van Graves-Basedow, in associatie met thyreostatica, om euthyreoïdie te behouden (behalve bij zwangere vrouwen; zie de rubriek *"Zwangerschap"*).

Contra-indicaties

- Onbehandelde thyreotoxicose.

Ongewenste effecten

- Voorkamerfibrillatie, ischemische hartaandoeningen.
- Fracturen.
- Agitatie, angst, slapeloosheid, gewichtsverlies, tremoren, hypertensie en palpitaties.
- Vooral bij te hoge doses of te snelle dosisverhoging.

Zwangerschap

- Van bij het begin van de zwangerschap wordt bij een vrouw met hypothyreoïdie een verhoging van de dosis levothyroxine aanbevolen (hogere behoefte aan schildklierhormoon tijdens de zwangerschap; risico's voor moeder en kind in geval van onderdosering). Regelmatige controle van de schildklierfunctie wordt aanbevolen.
- **Bij behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum tijdens de zwangerschap is associëren van levothyroxine aan dit thyreostaticum gecontra-indiceerd.** Het thyreostaticum (dat de placenta kan passeren) kan zo worden beperkt tot de strikt noodzakelijke dosis en het risico op hypothyreoïdie bij de foetus kan worden verkleind.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van klinische hypothyreoïdie dezelfde als bij jongere patiënten en is de toediening van levothyroxine gerechtvaardigd (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: voorzichtigheid is geboden, vooral bij ouderen (*zie Inl.6.2.*). Farmacokinetische interacties (met de inhibitoren) vereisen ook bijzondere waakzaamheid (*zie Inl.6.3.*).
- Het verdient de voorkeur om de behandeling te starten met lage doses, die slechts zeer geleidelijk moeten worden verhoogd tot de onderhoudsdosis is bereikt en aangepast op basis van de klinische respons en de evolutie van het TSH (*zie de geneesmiddelenfiche*).
- Een lichte maar langdurige overdosering verhoogt het risico op osteoporotische fracturen bij postmenopauzale vrouwen, evenals het risico op voorkamerfibrillatie bij ouderen. Er moet regelmatig worden gecontroleerd of de dosis goed afgestemd is.
- Bij subklinische hypothyreoïdie is de kans op een terugkeer naar de normale toestand groter naarmate de TSH-waarde slechts licht verhoogd is. Sommige aanbevelingen stellen een herhaalde TSH-bepaling voor,

met eventueel een controle van de antilichamen tegen de schildklier.[68] [69] [67] [70] Wordt de subklinische hypothyreoïdie bevestigd, vooral als TSH > 10 mE/L of in aanwezigheid van antilichamen, dan is er een verhoogd risico op evolutie naar een klinische hypothyreoïdie. Bij ouderen is de risico-batenverhouding van behandeling ongunstig tot TSH-drempelwaarden van 20 mE/L (*voir Folia de juin 2022*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van levothyroxine betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verminderde resorptie van levothyroxine bij gelijktijdige inname van ijzer, magnesium, calcium, antacida; een interval van 3 tot 4 uren tussen de innames is aangewezen.
- Verminderde resorptie van levothyroxine bij gelijktijdige inname van voedsel. In de meeste gevallen volstaat een interval van 30 minuten. Voor melkproducten en sojaproducten is een interval van 60 minuten tussen de innames aangewezen (zie rubriek *"Dosering"*).
- Verminderde resorptie van levothyroxine (door verandering van de maag-pH) bij chronische behandeling met een PPI.
- Levothyroxine versterkt het anticoagulerend effect van vitamine K-antagonisten.
- Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Een verhoging van de serumconcentratie van levothyroxine werd vastgesteld bij gelijktijdige inname met oraal semaglutide.
- Orale oestrogenen, enzyminductoren (zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) en sommige protease-inhibitoren kunnen de vrije thyroxineconcentratie verlagen. Het kan daarom nodig zijn het TSH op te volgen en zo nodig de dosis levothyroxine te verhogen. Controleer de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen, enzyminductoren of protease-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

- **Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge (***zie Inl.6.2.***).**
- Vooral bij ernstige hypothyreoïdie, bij hartlijden en bij ouderen is voorzichtigheid geboden, want thyroïdhormonen versnellen het hartritme en verhogen het zuurstofverbruik van het myocard. De startdosis moet worden verminderd en de dosis dient zeer geleidelijk te worden verhoogd.
- Bij starten van een behandeling met levothyroxine bij diabetische patiënten kunnen verhoogde doses insuline of orale antidiabetica nodig zijn.
- Wanneer een langdurige PPI-behandeling wordt opgestart bij patiënten op levothyroxine, is opvolging van het TSH aangewezen.

Posologie

- De gebruikelijke onderhoudsdosis levothyroxine bedraagt bij volwassenen 75 tot 150 µg per dag. Deze wordt bepaald op basis van de klinische evolutie en van de TSH-concentraties.
- Bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten wordt de behandeling gestart met lage doses levothyroxine (12,5 tot 25 µg per dag) en worden de doses geleidelijk verhoogd.
- Bij oudere patiënten: zie de *rubriek "Oudere patiënten"*.
- TSH-bepaling 6 weken na elke dosisverandering, dan jaarlijks wanneer de behandeling gestabiliseerd is.
- Eén enkele toediening van levothyroxine per dag volstaat, in te nemen op een lege maag 30 minuten vóór het ontbijt (60 minuten indien ontbijt met zuivel- of sojaproducten), zonder andere geneesmiddelen. Inname 's avonds bij het slapengaan, minstens 3 uur na het avondeten, kan ook (*zie Folia december 2023*).

5.3.2. Thyrotropine alfa

Plaatsbepaling

- Thyrotropine alfa is een recombinant thyroïdstimulerend hormoon, gebruikt voor diagnostische en therapeutische doeleinden, o.a. ter voorbereiding van toediening van radioactief jood bij

thyroïdcarcinoom.[71]

5.3.3. Thyreostatica

Plaatsbepaling

- De thioamides (syn. thioureumderivaten) zijn de enige in België beschikbare thyreostatica en ze vormen de basis van de medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie bij de ziekte van Graves-Basedow.[72 73] Thiamazol is de best gedocumenteerde molecule, maar wordt afgeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.[74]
- Bij toxisch adenoom en bij multinodulair toxisch struma wordt vaak de voorkeur gegeven aan niet-medicamenteuze oplossingen (d.w.z. chirurgie of een jood-131 therapie).[75 73] In geval van contra-indicatie voor die methoden worden soms thyreostatica gebruikt.[73] Ze hebben geen plaats bij thyreoïditis.[76 77]
- Een β-blokker zoals propranolol kan aangewezen zijn om de symptomen te onderdrukken bij thyreotoxicose of bij een thyreotoxische crisis, en cardiale problemen te vermijden (*zie 1.5.*); propranolol remt daarenboven de omzetting van T_4 tot T_3.[78]
- Thyreostatica worden soms ook gebruikt ter preventie van hyperthyreoïdie bij toediening van joodhoudende contraststoffen bij personen met een risico van slechte tolerantie van de effecten van jood, in het bijzonder bij oudere patiënten (indicatie niet vermeld in de SKP).
- Er bestaat geen consensus over een eventuele systematische screening op afwijkingen in de schildklierfunctie. Bepaalde geneesmiddelen (amiodaron, lithium, jodium, enz.) kunnen schildklierafwijkingen veroorzaken, wat een controle rechtvaardigt.[67]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperthyreoïdie ten gevolge van de ziekte van Graves-Basedow, vooral bij patiënten jonger dan 40 jaar.
- Voorbereiding tot strumectomie of een behandeling met radio-actief jood.

Contra-indicaties

- Thiamazol: leverinsufficiëntie (SKP).
- Thiamazol: voorgeschiedenis van pancreatitis

Ongewenste effecten

- Hypothyreoïdie (reversibel bij stoppen van de behandeling), struma.
- Rash, pruritus, haarverlies, gastro-intestinale stoornissen.
- Agranulocytose, meestal tijdens de eerste drie maanden van de behandeling (reversibel maar ernstig, *zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Zelden: ernstige hepatitis en vasculitis (hoger risico met propylthiouracil), artritis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Thyreotoxicose is een ernstige bedreiging voor een normaal verloop van de zwangerschap.
- Met propylthiouracil en thiamazol kunnen afwijkingen van de schildklier bij de pasgeborene (hypothyreoïdie, struma) optreden (zelden).
- Met beide thyreostatica wordt een verhoogd risico van teratogeniteit beschreven; dit risico is hoger met thiamazol. **Thiamazol is daarom af te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.** Als een thyreostaticum aangewezen is kort vóór de conceptie en gedurende het eerste trimester zal men propylthiouracil aanraden. In het tweede en derde trimester wordt de voorkeur gegeven aan thiamazol wegens een hoger risico van levertoxiteit bij de moeder met propylthiouracil.
- **Bij behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum tijdens de zwangerschap is associëren van levothyroxine aan dit thyreostaticum gecontra-indiceerd.** Het thyreostaticum (dat de placenta kan passeren) kan zo worden beperkt tot de strikt noodzakelijke dosis en het risico op hypothyreoïdie bij de foetus kan worden verkleind.

Oudere patiënten

- Zowel door geneesmiddelen veroorzaakte hyperthyreoïdie als de ziekte van Graves-Basedow kunnen voorkamerfibrillatie en verhoogde botfragiliteit veroorzaken, vooral bij ouderen.
- Bij oudere mannen kan zich vaker ernstige oftalmopathie ontwikkelen.
- Bij ouderen is de aanpak van klinische hyperthyreoïdie dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*). In geval van toxisch adenoom of multinodulair toxisch struma bij ouderen zijn laaggedoseerde thyreostatica bijzonder effectief.[73]
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Bij hyperthyreoïdie is het advies van een specialist vereist en moet de risico-batenverhouding van de mogelijke behandelingen geval per geval worden beoordeeld.

Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten door vertraagde afbraak van de stollingsfactoren.

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van agranulocytose moet men de patiënt verwittigen elke koorts of elk teken van infectie onmiddellijk te melden. Wekelijkse hematologische controle is noodzakelijk de eerste maand (volgens de SKP) en in geval van infectie.
- Thyroïdhormonen worden vaak aanvullend toegediend om een iatrogene hypothyreoïdie of hypertrofie van de schildklier te behandelen, veroorzaakt door het gebruik van thyreostatica.
- Bloedformule en leverfunctie controleren alvorens de behandeling te starten.

Posologie

- De hieronder vermelde dosering is deze bij de start van de behandeling. Bij ernstige thyreotoxicose kunnen hogere doses nodig zijn.
- Men dient hoge doses te geven zolang tekenen van hyperthyreoïdie bestaan en de plasmaconcentraties van schildklierhormoon verhoogd zijn.
- Bij de ziekte van Graves-Basedow wordt de dosis op basis van de schildklierparameters geleidelijk afgebouwd naar een onderhoudsbehandeling die minstens 12 à 18 maanden wordt voortgezet, tot een klinisch en biologisch stabiele situatie verkregen wordt.

5.3.4. Jood

Plaatsbepaling

- Jood wordt soms gebruikt bij een thyreotoxische crisis of bij voorbereiding voor chirurgie.[79]
- Radioactief jood van lage activiteit (microcurie) wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden[80] , radioactief jood van hoge activiteit (millicurie) voor behandeling van bepaalde vormen van thyreotoxicose[81 82 83] en van schildklierkanker.[84]
- Voor de preventie van de negatieve effecten van radioactief jood op de schildklier in geval van een nucleair accident stelt de Belgische overheid kaliumjodidetabletten ter beschikking van de inwoners van de risicozones [*zie Folia januari 2024*].

5.4. Geslachtshormonen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- oestrogenen
- selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren
- progestagenen
- androgenen en anabole steroïden
- anti-androgenen

- gonadoreline-analogen
- gonadoreline-antagonisten
- selectieve progestageenreceptor-modulatoren.

In hoofdstuk 6. worden de geslachtshormonen gebruikt voor anticonceptie (*zie 6.2.*), voor behandeling van menopauzale klachten en als hormonale substitutie (*zie 6.3.*), in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (*zie 6.5.*) en in verband met lactatieremming (*zie 6.8.*) besproken, evenals de progestagenen (*zie 6.6.*) en de anti-progestagenen (*zie 6.7.*). De aromatase-inhibitoren worden besproken in *13.4.3.*

5.4.1. Oestrogenen

Oestrogenen worden gebruikt in het kader van hormonale substitutie en van behandeling van menopauzale klachten (*zie 6.3.*), van anticonceptie (*zie 6.2.*) en bij de voorbereiding van embryotransfer (*zie 6.5.*). De natuurlijke oestrogenen (estradiol, estron en estriol) ondergaan na orale toediening een belangrijk eerstepassage-effect ter hoogte van de lever. Dit kan worden vermeden door parenterale toediening (vaginaal, transdermaal of intramusculair); voor intramusculaire toediening worden esters met lange werkingsduur gebruikt. Ethinylestradiol is een synthetisch derivaat dat minder eerstepassage-afbraak ter hoogte van de lever ondergaat; het wordt vooral in oestroprogestatieve anticonceptiva gebruikt (*zie 6.2.*).

5.4.2. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren

Deze middelen hebben, naargelang het weefsel, agonistische of antagonistische effecten op de oestrogeenreceptoren. Clomifeen en tamoxifen werden vroeger aangeduid als “anti-oestrogenen”. Clomifeen wordt besproken bij de middelen in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (*zie 6.5.*), raloxifeen bij de middelen tegen osteoporose (*zie 9.5.3.*), tamoxifen en fulvestrant bij de antitumorale middelen (*zie 13.4.*).

5.4.3. Progestagenen

Progestagenen worden gebruikt in het kader van anticonceptie (*zie 6.2.*), hormonale substitutie (*zie 6.3.*) en diverse gynaecologische indicaties (*zie 6.6.*).

5.4.4. Androgenen en anabole steroïden

Plaatsbepaling

- Bij volwassenen met duidelijk vastgesteld mannelijk hypogonadisme blijkt substitutietherapie met androgenen effectief te zijn.[85]
- Voor nandrolon is het anabole effect meer uitgesproken dan het androgene effect. Het gebruik van nandrolon bij cachexie of postoperatief wordt betwist.[86]
- De verwachte winst en de mogelijke risico’s van de behandeling moeten geval per geval tegen elkaar worden afgewogen. Er zijn geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte in afwezigheid van hypogonadale klachten.[87] Testosteron is niet meer beschikbaar in orale vorm in België en de biologische beschikbaarheid na cutane toediening is wisselend.
- Androgenen worden ook gebruikt bij genderdysforie met wens tot masculinisatie (indicatie niet opgenomen in de SKP).
- Het gebruik van anabole steroïden (ook in de vorm van supplementen) om spiermassa op te bouwen (o.a. bij bodybuilding) kan een verhoogd risico geven op overlijden, onvruchtbaarheid, cardiovasculaire aandoeningen, mentale ziekte en het vertonen van risicogedrag en kan ernstige leverschade veroorzaken.[88] [89] [90] [91]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Androgenen
  - Substitutietherapie bij primair of secundair hypogonadisme bij de man.

    - Hypopituïtarisme.
    - Vertraagde groei en ontwikkeling bij verlate puberteit.
    - Erectiele dysfunctie door androgeendeficiëntie.
- Anabolica (nandrolon)
    - Negatieve stikstofbalans, bv. na zware ziekten, trauma of chirurgische ingrepen (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Prostaatcarcinoom.
- Levertumoren of antecedenten ervan (SKP).

Ongewenste effecten

- Viriliserend effect bij de vrouw en prepubertair, afhankelijk van het gebruikte preparaat en de dosering, soms reeds bij zeer lage doses.
- Libidoverhoging, priapisme.
- Testiculaire atrofie, afwijkingen van het sperma, gynaecomastie.
- Water- en zoutretentie, hypercalciëmie, dyslipidemie, leverafwijkingen (zelden met cholestatische icterus).
- Erytrocytose met bloedhyperviscositeit en daardoor een risico van vooral veneuze maar mogelijk ook arteriële trombo-embolische verwikkelingen, vooral bij risicopersonen (ouderen, patiënten met slaapapneu) en bij suprafysiologische doses. Gegevens over de cardiovasculaire veiligheid van de transdermale vorm zijn geruststellend.[92]
- Verhoging van het prostaatvolume, vermoeden van een ongunstig effect op de progressie van prostaatkanker.
- Vroegtijdig sluiten van de groeischijven bij het kind, met groeistilstand.
- Bij toediening op de huid: ook lokale reacties (o.a. erytheem, jeuk) ter hoogte van de applicatieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Gelijktijdige toediening van systemische corticosteroïden geeft een verhoogd risico op oedemen.
- Testosteron is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden indien water- en zoutretentie een risico vormt.
- Voorzichtigheid bij patiënten met obstructief slaapapneu-syndroom, polycytemie of ongecontroleerde hypertensie.
- Bij langdurige behandeling is regelmatige controle van het hematocriet aangewezen.
- Controle van het PSA-gehalte wordt aanbevolen bij patiënten (tussen 40 en 70 jaar) met hoog risico op prostaatkanker.
- Bij toediening op de huid: risico van overdracht van androgenen naar andere personen via direct huidcontact.[85]

Toediening en posologie

- Androgenen en anabole steroïden worden aangebracht op de huid (onder vorm van gel), worden intramusculair toegediend onder vorm van esters met verlengde werking, of worden oraal toegediend. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is gering (androgenen of anabole steroïden zijn niet meer beschikbaar in orale vorm in België sinds oktober 2022). De systemische concentraties na

toediening via de huid zijn wisselend.
- Hieronder wordt alleen de gebruikelijke dosering voor substitutie bij hypogonadisme gegeven.

5.4.5. Anti-androgenen

Apalutamide, bicalutamide, cyproteron, enzalutamide en flutamide zijn antagonisten ter hoogte van de androgeenreceptoren. Abirateron is een androgeensyntheseremmer.
Abirateron, apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide en flutamide worden uitsluitend gebruikt bij prostaatcarcinoom en worden besproken bij de antitumorale middelen (*zie 13.4.4.*).

Plaatsbepaling

- Anti-androgenen worden (meestal in combinatie met androgeendeprivatietherapie) gegeven bij prostaatcarcinoom (*zie 13.4.4.*). Bij prostaatcarcinoom is het gebruik van cyproteron beperkt.[93]
- De vaste associatie van cyproteron + ethinylestradiol wordt voorgesteld:
  - bij uitgesproken hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd[94] ; vooraf dient men aanwezigheid van een androgeensecreterende tumor uit te sluiten[95] ;
  - bij therapieresistente androgene acne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er is weinig evidentie dat deze associatie bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva en het trombo-embolisch risico is hoger dan dit van de tweedegeneratie-anticonceptiva.[96]
  - als anticonceptivum heeft deze associatie een negatieve risico-batenverhouding, behalve in geval van hirsutisme of therapieresistente acne[97] .
  - soms, voor het onderdrukken van de hormoonproductie bij transgenderpersonen (*off-label* gebruik).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cyproteron
  - Man: hyperseksualiteit, prostaatcarcinoom (maar zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
  - Vrouw: hyperandrogenisme. In combinatie met ethinylestradiol: matige tot ernstige acné (maar zie "Plaatsbepaling").

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding**.
- Maligne tumoren (tenzij prostaatcarcinoom).
- Meningioom of antecedenten ervan.
- Moeilijk te regelen diabetes.
- Arteriële of veneuze trombo-embolie, of antecedenten ervan.
- Depressie.
- Leverinsufficiëntie, levertumoren (SKP).

Ongewenste effecten

- Afwijkingen van het sperma, hyperprolactinemie, gynaecomastie met soms galactorroe, verminderde libido, warmte-opwellingen.
- Neurasthenie, depressie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit.
- Veneuze trombo-embolie, vooral in combinatie met ethinylestradiol.
- Bij chronisch gebruik: gedaalde botdensiteit, stijging van de glykemie.
- Meningioom bij langdurig gebruik en bij hoge doses (*zie Folia november 2022*), levertumoren.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Interacties

- Cyproteron: excessief alcoholgebruik vermindert de anti-androgene effecten die bij hyperseksualiteit

worden beoogd.

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.

5.4.6. Gonadoreline-analogen

Gonadoreline, ook nog LHRH, LRH, LRF of GnRH genoemd, is verantwoordelijk voor synthese, opstapeling en afscheiding van de hypofysaire gonadotropinen FSH en LH. Gosereline, leuproreline en triptoreline zijn synthetische analogen van gonadoreline met agonistische werking op de LHRH-receptoren. Zij veroorzaken initieel een stimulatie van de gonadotropinesecretie en nadien, bij chronisch gebruik, een inhibitie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gosereline
  - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
  - Behandeling van gevorderde hormoondependente borstkanker bij pre- en perimenopauzale vrouwen.
  - Endometriose en uteriene fibromen (*zie ook 6.9.*).
- Leuproreline
  - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
- Triptoreline
  - Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
  - Adjuverende behandeling (in associatie met tamoxifen of exemestan) bij de jonge vrouw met borstkanker met hoog risico van recidief.
  - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
  - Endometriose en uteriene fibromen (*zie ook 6.9.*).
  - *Pubertas praecox*.
  - Hyperseksualiteit bij de man.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding**.
- Onverklaarde vaginale bloeding.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Ovariële cysten door stimulatie van de gonadotrofinesecretie bij het begin van de behandeling; bij pulsatiele toediening is dit zeldzaam.
- Symptomen van oestrogeengebrek (warmte-opwellingen, verminderde libido, vaginale droogheid) of androgeengebrek (warmte-opwellingen, erectiestoornissen).
- Bij chronisch gebruik: gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie, cognitieve stoornissen (signaal bij gebruik voor prostaatkanker).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) en de botmineraaldichtheid opgevolgd te worden.

5.4.7. Gonadoreline-antagonisten

De gonadoreline-antagonisten inhiberen de gonadotropinesecretie, zonder initiële stimulatie.

Relugolix in combinatietherapie wordt ook voorgesteld voor de behandeling van symptomen die geassocieerd zijn aan fibromen en endometriose. Het wordt besproken in *6.9.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Degarelix en relugolix: gevorderd hormoondependent prostaatcarcinoom.
- Cetrorelix en ganirelix: in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cetrorelix: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Ganirelix: nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Warmte-opwellingen, gewichtstoename, libidostoornissen.
- Degarelix (chronisch gebruik): gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie, cardiovasculaire problemen, cognitieve stoornissen (signaal bij gebruik voor prostaatkanker).
- Relugolix (chronisch gebruik): muskuloskeletale pijn, anemie, gynaecomastie, slapeloosheid, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, hypertensie, hyperhidrose, huiduitslag, stijging glycemie, triglyceriden en -cholesterol, cognitieve stoornissen (signaal bij gebruik voor prostaatkanker).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Interacties

- Relugolix is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurige behandeling dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) en (voor degarelix) de botmineraaldichtheid opgevolgd te worden.

5.5. Corticosteroïden

In dit hoofdstuk worden de corticosteroïden besproken die systemisch of *in situ* (bv. intra-articulair) worden toegediend. De corticosteroïden gebruikt voor inflammatoir darmlijden worden besproken in hoofdstuk *3.7.1.*, de corticosteroïden bestemd voor inhalatie worden besproken in hoofdstuk *4. Ademhalingsstelsel*, de preparaten voor dermatologisch gebruik in hoofdstuk *15. Dermatologie*, de preparaten voor oftalmologisch gebruik in hoofdstuk *16. Oftalmologie*, en de preparaten voor gebruik in neus-keel-oren in hoofdstuk *17. Neus-Keel-Oren*.

Plaatsbepaling

- In dit Repertorium wordt systematisch de term "corticosteroïden" gebruikt, ook al gaat het om een overwegend glucocorticoïd effect.
- Het indicatiegebied van de corticosteroïden is ruim, maar in de meeste gevallen zijn ze slechts één facet van de aanpak (zie rubriek *"indicaties"*).
- Langdurig systemisch gebruik van corticosteroïden, evenals herhaald gebruik in situ (bv. intra-articulair), geeft ongewenste effecten (fracturen, spieratrofie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verhoging van de bloeddruk, hartfalen, open-hoekglaucoom, cataract, psychische stoornissen, een verhoogde gevoeligheid voor infecties, enz.). Dat geldt des te meer naarmate de dosis, de werkingsduur en de behandelingsduur toenemen. Ook de klinische situatie van de patiënt heeft een invloed.

- Het stopzetten van een langdurige systemische behandeling met corticosteroïden dient geleidelijk te gebeuren (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Door lokale preparaten of preparaten voor inhalatie te gebruiken, kan het risico op mogelijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik (zie hoofdstukken *4.1.4.* en *15.2.*) worden beperkt.
- Is een langdurige behandeling met orale corticosteroïden nodig, dan is het gebruik van de laagste werkzame dosis gedurende een zo kort mogelijke tijd (op basis van consensus van experten, geen studies beschikbaar) de belangrijkste nuttige maatregel om het risico op ongewenste effecten te beperken[98] (*zie Folia februari 2024*).
- Alle corticosteroïden hebben in meer of mindere mate glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten. Het mineralocorticoïde effect is het meest uitgesproken voor hydrocortison, voor prednison en prednisolon is dit effect geringer, en voor de overige synthetische producten nog geringer.
- Het mineralocorticoïde effect moet voldoende groot zijn in geval van primaire bijnierschorsinsufficiëntie.[99] Daarom wordt vaak een mineralocorticoïd (fludrocortison, magistraal voorschrift, zie TMF) toegevoegd aan hydrocortison voor de substitutietherapie van bijnierschorsinsufficiëntie.
- Corticosteroïden hebben slechts een zeer beperkte plaats bij de acute behandeling van anafylactische shock (*zie Inl.7.3.*).[100]
- Corticosteroïden worden niet aanbevolen bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten (ambulant of gehospitaliseerd) vanwege een potentieel nefast effect. Bij patiënten met COVID-19 die extra zuurstof nodig hebben, werd met dexamethason een daling van het aantal overlijdens aangetoond [*zie Folia november 2020* en *Folia december 2020*].
- Dexamethason voor oraal gebruik is niet meer beschikbaar als specialiteit in België, maar kan magistraal worden voorgeschreven. Het wordt gebruikt voor remming van de bijnierschorssecretie voor diagnostische doeleinden[101] en bij adrenogenitaal syndroom bij de volwassene.[102] Hoewel dexamethason hier slechts een beperkte plaats heeft, wordt het ook gebruikt bij de behandeling van postoperatieve nausea en braken en bij de preventie en de behandeling van hoogteziekte (offlabel gebruik).[103 104]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Auto-immune of inflammatoire aandoeningen in de reumatologie, de gastro-enterologie, de dermatologie, de nefrologie.
- Ernstig bronchiaal astma, pseudokroep.
- Acute allergische reacties: serumziekte, angio-oedeem.
- Adjuverende therapie in de oncologie.
- Immunosuppressie na transplantatie.
- Adjuverende therapie bij levensbedreigende infecties en sepsis.
- Hydrocortison: substitutie bij primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie.

Contra-indicaties

- Niet gebruiken bij onbehandelde systemische infecties (tuberculose en andere bacteriële infecties; virale (bv. herpes), parasitaire of mycotische infecties), tenzij adjuverend bij levensbedreigende infecties en bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten zijn bij systemische toediening frequent en soms ernstig, vooral wanneer de fysiologische dagdoses (20 à 30 mg hydrocortison of equivalent) langdurig overschreden worden.
- Zout- en waterretentie, soms met oedeem, hypertensie en congestief hartfalen; de ernst ervan hangt af van het mineralocorticoïde effect van de gebruikte substantie (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*), kaliumverlies met spierzwakte en hartaritmieën als gevolg.
- Syndroom van Cushing met gewichtstoename, *moon face*, acne, huidatrofie en huidbroosheid, striemen, spieratrofie.

- Euforie, agitatie, slapeloosheid, psychotische reacties, depressie.
- Myopathieën, vooral bij kinderen en ouderen, en bij hoge doses.
- Hyperglykemie, met soms uitlokken van diabetes of verhoogde insulinebehoefte.
- Verminderde weerstand tegen infecties, in het bijzonder deze door *Mycobacterium tuberculosis, Candida albicans* en virussen; daarenboven kunnen de klinische symptomen van de infectie worden gemaskeerd.
- Osteoporose met eventueel fracturen, vooral bij langdurige behandeling met dagdoses overeenkomend met minstens 7,5 mg prednisolon; het botverlies is meest uitgesproken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling [*zie Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij osteoporose"*].
- Cataract, open-hoekglaucoom.
- Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (zie de *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Groeistilstand bij langdurig gebruik bij het kind.
- Zelden: aseptische botnecrose, vooral ter hoogte van de femurkop, peesrupturen.
- Intra-articulaire injectie: bacteriële besmetting; er bestaan controversiële gegevens over het mogelijk induceren van kraakbeenletsels (risico in geval van frequente injecties).
- Epidurale injectie: visusstoornissen, verlamming en CVA (zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

- Bij een duidelijke indicatie voor corticosteroïden, kunnen ze gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Predniso(lo)n en hydrocortison hebben de voorkeur in de zwangerschap aangezien de foetus slechts beperkt blootgesteld wordt.
- **Intra-uteriene groeivertraging bij langdurig gebruik, vooral aan hoge doses.**
- **Bijnierschorsinsufficiëntie bij pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap behandeld werd met hoge doses corticosteroïden.**
- Bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie of congenitale bijnierschorshyperplasie moet de bestaande corticosteroïdbehandeling zeker voortgezet worden tijdens de zwangerschap.
- Bij risico van premature bevalling worden corticosteroïden opgestart om de foetale longrijping te bevorderen. Het is raadzaam de toekomstige ouders te informeren over het risico op ernstige infecties en hen te adviseren om waakzaam te zijn tijdens het eerste levensjaar.

Oudere patiënten

- Oudere patiënten zijn over het algemeen kwetsbaarder voor de ongewenste effecten van corticosteroïden, vooral als er sprake is van polyfarmacie en comorbiditeiten (met name hartfalen en water- en zoutretentie, ulcus pepticum, myopathie, osteoporose, cataract, glaucoom en verhoogde vatbaarheid voor infecties).
- Net als bij jongere patiënten moet het gebruik van corticosteroïden zorgvuldig worden geëvalueerd op basis van de individuele risico-batenverhouding en moet het beperkt blijven in de tijd.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van peesruptuur door chinolonen.
- Verhoogd risico van gastro-intestinale ulceratie door NSAID's.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten bij associëren met hooggedoseerde corticosteroïden.
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met heparines met laag moleculair gewicht.
- Orale corticosteroïden: verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen bij associëren met directe orale anticoagulantia.
- Verslechtering van de glykemieregeling bekomen met de antidiabetica.
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica).

- De corticosteroïden (behalve beclometason) zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met bijvoorbeeld verhoogd risico van systemische effecten bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren [*zie Folia december 2013*]. Dexamethason, methylprednisolon en prednison zijn ook substraten van P-gp [*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*].

Bijzondere voorzorgen

- *Zie ook Folia februari 2024*
- Gezien de ongewenste effecten van de corticosteroïden, moeten de doses zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden.
- Voorzichtigheid vooral bij patiënten met obesitas, diabetes, osteoporose, ernstige hypertensie, hartfalen, ulcus pepticum, antecedenten van psychiatrische aandoeningen en bij patiënten met risico van infecties. Voorzichtigheid ook bij gelijktijdig gebruik van een heparine met laag moleculair gewicht of een direct oraal anticoagulans.
- INR-controle voorzien bij het starten en het stoppen van een behandeling met corticosteroïden bij gebruikers van een vitamine K-antagonist.
- Na gebruik van corticosteroïden gedurende meer dan 3 weken of hoge doses gedurende meer dan 1 week (⩾32 mg methylprednisolon of equivalent/d) of herhaaldelijk gebruik (> 3 kuren/jaar), kan zich secundaire bijnierschorsinsufficiëntie voordoen. Vooral bij het stoppen van de behandeling, maar soms ook maanden later, in een stressvolle situatie (infectie, trauma of chirurgie). De insufficiëntie is meestal reversibel, maar kan meerdere maanden duren. Het is nuttig en belangrijk om de patiënt te informeren over dit risico. Het kan noodzakelijk zijn de dosis progressief af te bouwen (zie *rubriek "Dosering"*). Ook bij stress of chirurgische interventie is het soms nodig om opnieuw corticosteroïden toe te dienen of de dosis tijdelijk te verhogen.
- Omdat corticosteroïden het risico op infecties verhogen, is seizoensgebonden vaccinatie tegen influenza, pneumokokken en COVID-19 aanbevolen. Levende vaccins zijn evenwel gecontra-indiceerd bij patiënten behandeld met corticosteroïden. In het vooruitzicht van een langdurige systemische behandeling kan het nuttig zijn na te gaan of de patiënt geïmmuniseerd werd tegen varicella en indien nodig een vaccinatie voor te stellen.
- Systemische ongewenste effecten zijn frequent bij herhaaldelijk gebruik in situ (bv. intra-articulair) en kunnen ook optreden bij langdurige toepassing van hoge doses op de huid of mucosa, en bij inhalatie (*zie 4.1., 15. Dermatologie, 16. Oftalmologie en 17. Neus-Keel-Oren*).

Posologie

- De dosering van de corticosteroïden verschilt naargelang de indicatie en de ernst van de ziekte. Op basis van de evolutie wordt afgebouwd tot een zo laag mogelijke dosis.
- Voor substitutietherapie wordt meestal 15 à 25 mg hydrocortison per dag in 2 à 3 doses gebruikt; bij stresstoestanden zijn hogere doses aangewezen.
- Om een immuunsuppressief effect te bekomen, worden hoge doses, soms tot 40 à 60 mg prednisolon per dag, gebruikt. Men tracht zo vlug mogelijk de dosis af te bouwen tot een zo laag mogelijke onderhoudsdosis.
- Een anti-inflammatoir effect wordt al bekomen met lage doses van ongeveer 5 à 10 mg prednisolon (of equivalent) per dag.
- Het anti-inflammatoir effect van 20 mg hydrocortison langs algemene weg is ongeveer equivalent met dit van
  - 5 mg prednison of prednisolon
  - 4 mg methylprednisolon of triamcinolon
  - 0,75 mg betamethason of dexamethason.
- Behalve bij substitutie wordt de dagdosis indien mogelijk in één dosis toegediend. De meeste preparaten worden 's morgens toegediend waardoor het dagritme van de cortisolemie beter wordt gerespecteerd en waardoor minder inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as optreedt.

- Toediening om de 2 dagen (*alternate-day therapy*) vermindert het risico van bijnierschorsinsufficiëntie en van groeiproblemen bij het kind; bij sommige aandoeningen waarbij hoge doses corticosteroïden noodzakelijk zijn, verliest men echter met een dergelijk schema op de corticosteroïd-vrije dag het beoogd effect.
- De injecteerbare vormen hebben meestal een welbepaalde toedieningsweg, bv. intraveneus, intramusculair, intra-articulair. Men moet zich strikt houden aan de gespecifieerde toedieningsweg.
- Sommige preparaten voor injectie zijn depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als "verlengde afgifte"); de dosering voor deze preparaten staat niet vast, en de risico's van ongewenste effecten zijn talrijker. Ze worden vaak gebruikt om lokale ontstekingen *in situ* te behandelen (intra-articulair, weke delen). De risico-batenverhouding van gebruik bij meer systemische indicaties zoals hooikoorts of zonneallergie is ongunstig.
- Stopzetten van de behandeling: onmiddellijk of progressief, afhankelijk van de duur en dosis van de behandeling.
    - Is de duur van de behandeling < 1 week, dan is onmiddellijk stoppen mogelijk.
    - Is de duur van de behandeling > 3 weken, dan is progressief afbouwen van de dosis* steeds aanbevolen.
    - Is de duur van de behandeling tussen 1 en 3 weken en de dosis > 6 mg methylprednisolon-equivalent per dag, dan is progressief afbouwen van de dosis* meestal aanbevolen.
    - *Progressief afbouwen van de dosis (volgens de *European Endocrine Society*)[105] :
        - Voordat met de dosisverlaging wordt gestart moeten patiënten die langwerkende corticosteroïden gebruiken, waar mogelijk worden overgeschakeld op een corticosteroïd met een kortere werkingsduur.
        - Is de dagelijkse dosis ⩾ 32 mg/d methylprednisolon-equivalent: progressieve afbouw in stappen van 4 tot 8 mg methylprednisolon elke week.
        - Is de dagelijkse dosis < 32 mg/d methylprednisolon-equivalent: progressieve afbouw in stappen van 4 tot 2 mg methylprednisolon elke 1 tot 4 weken (de stappen worden kleiner en de intervallen groter naarmate de dagelijkse dosis vermindert).
        - Wanneer de fysiologische dosis wordt bereikt (8 mg methylprednisolon-equivalent): vermindering met 1 mg methylprednisolon per week.
        - Het bepalen van de cortisolspiegel is niet zinvol zolang de patiënt suprafysiologische doses gebruikt. Zodra de fysiologische dosis is bereikt, blijft het nut van een meting van de cortisolspiegel onzeker, vooral wanneer er geen klinische symptomen zijn die wijzen op bijnierschorsinsufficiëntie.[106]

5.5.1. Beclometason

Beclometason wordt gebruikt langs orale weg bij colitis ulcerosa (*zie 3.7.*), en daarnaast ook via inhalatie bij bronchospasme (*zie 4.1.*) en nasaal bij allergische rhinitis (*zie 17.3.2.3.*).

5.5.2. Betamethason

5.5.3. Budesonide

Budesonide wordt via orale of rectale weg aangewend bij inflammatoire darmaandoeningen (*zie 3.7.*), via inhalatie bij bronchospasme (*zie 4.1.*) en nasaal bij allergische rhinitis (*zie 17.3.*).

5.5.4. Dexamethason

5.5.5. Hydrocortison

Hydrocortison (cortisol), het endogene corticosteroïd, heeft een duidelijke mineralocorticoïde activiteit, en wordt

vooral aangewend voor substitutietherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie.

5.5.6. Methylprednisolon

5.5.7. Prednison en prednisolon

Prednison wordt in de lever omgezet tot prednisolon; prednisolon is daarom te verkiezen in geval van leverinsufficiëntie. Er bestaat op dit ogenblik geen specialiteit op basis van prednison of prednisolon in België; prednison en prednisolon kunnen wel magistraal worden voorgeschreven (geen TMF formulering).

5.5.8. Triamcinolon

5.6. Hypofysaire en hypothalame hormonen

De gonadotropinen en oxytocine worden besproken in hoofdstuk *6. Gynaeco-obstetrie*.

5.6.1. Tetracosactide

Adrenocorticotroop hormoon (ACTH) bestaat niet meer als specialiteit en is vervangen door tetracosactide, een synthetisch polypeptide, dat vooral gebruikt wordt voor diagnostische doeleinden.

Contra-indicaties

- Deze van de corticosteroïden (*zie 5.5.*).

Ongewenste effecten

- Bij herhaalde toediening: in grote lijnen deze van de corticosteroïden, met inbegrip van het mineralocorticoïde effect (*zie 5.5.*).

5.6.2. Vasopressine-analogen

Het antidiuretisch hormoon (ADH of vasopressine) zelf is beschikbaar in de vorm van arginine-vasopressine (argipressine) en wordt gebruikt voor de behandeling van acute catecholamine-refractaire hypotensie (*zie 1.9.1.*). Desmopressine en terlipressine, twee synthetische polypeptiden, analogen van vasopressine, zijn beschikbaar als specialiteiten.

Plaatsbepaling

- Desmopressine is de basisbehandeling bij een tekort aan antidiuretisch hormoon (soms nog “diabetes insipidus” genoemd) van centrale oorsprong[107] [108] en heeft een beperkte plaats bij sommige stollingsstoornissen.[109]
- Desmopressine heeft in de SKP de indicatie *enuresis nocturna* bij kinderen ouder dan 5 jaar. De plaats van geneesmiddelen bij *enuresis nocturna* is beperkt.[110] Desmopressine kan worden overwogen bij enuresis nocturna bij kinderen ouder dan 7 à 8 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen[110] . Hierbij moet men rekening houden met de mogelijke ernstige ongewenste effecten (o.a. uitgesproken hyponatriëmie met convulsies).
- Ook bij het gebruik van desmopressine bij nycturie bij de volwassene is grote voorzichtigheid geboden.[108] Dit geldt zeker bij ouderen wegens het risico van ernstige hyponatriëmie en duizeligheid.[111]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Desmopressine
  - *Diabetes insipidus* van centrale oorsprong.
  - *Enuresis nocturna* bij kinderen vanaf 5 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen (zie *rubriek “Plaatsbepaling”*).

- Lichte vormen van hemofilie A, ziekte van von Willebrand of plaatjesdisfunctie, en preventie en controle van bloedingen, bv. bij chirurgische of tandheelkundige ingreep.
- Nycturie door idiopatische nachtelijke polyurie bij de volwassene.

- Terlipressine: bloedende slokdarmvarices.

Contra-indicaties

- Desmopressine: hartfalen, gelijktijdige behandeling met diuretica, nierinsufficiëntie (SKP). Nasale toediening is gecontra-indiceerd bij *enuresis nocturna* vanwege het verhoogde risico van waterretentie en hyponatriëmie in vergelijking met de orale toediening [*zie Folia juli 2009*].
- Terlipressine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale symptomen.
- Hemodilutie en hyponatriëmie (met convulsies), vooral bij hoge doses en bij nasale toediening.
- Terlipressine: ook QT-verlenging (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Desmopressine: er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Er zijn meldingen van uteruscontracties bij intraveneus gebruik van desmopressine.
- Borstvoeding:
  - Desmopressine gaat in geringe mate over in de moedermelk. Er zijn geen meldingen van ongewenste effecten bij de zuigeling.

Interacties

- Waterretentie en hyponatriëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die waterretentie en hyponatriëmie geven (bv. NSAID's, SSRI's, carbamazepine).
- Terlipressine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- Desmopressine en terlipressine hebben, in tegenstelling tot vasopressine, vrijwel geen hypertensief effect. Toch kan nog een zekere vasoconstrictie optreden en daarom is voorzichtigheid geboden bij ernstige hypertensie, bij coronair lijden en bij zwangerschap.

5.6.3. Groeihormonen (somatropine en analoog)

Het gaat om somatropine en somatrogon, en langwerkend somatropine-analoog.

Plaatsbepaling

- Behalve bij een duidelijk en gedocumenteerd tekort, is de plaats van een behandeling met groeihormoon bij volwassenen controversieel.[112]
- Er bestaat een vermoeden van een verhoogd risico op kanker na een behandeling met groeihormoon tijdens de kindertijd. Een grote epidemiologische studie van goede kwaliteit levert geruststellende gegevens op.[113]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Somatropine
  - Kind: groeiachterstand door gebrek aan groeihormoon, door chronische nierinsufficiëntie, door syndroom van Turner of door syndroom van Prader-Willi.

- Volwassene: ernstig tekort aan groeihormoon in de context van een bewezen hypothalamo-hypofysaire pathologie.
- Somatrogon: groeiachterstand door een gebrek aan groeihormoon bij kinderen.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- Maligne tumoren.
- Niertransplantatie.
- Bij gebruik ter bevordering van de groei: niet gebruiken bij kinderen met gesloten groeischijven.
- Bij gebruik bij Prader-Willi syndroom: niet gebruiken bij ernstige obesitas of ernstig respiratoir lijden (zoals slaapapneusyndroom).

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Oedeem, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn, carpaaltunnelsyndroom (bij volwassenen).
- Insulineresistentie en hyperglykemie.
- Vermoeden van verhoogd risico van kanker bij adolescenten en jongvolwassenen die somatropine gekregen hebben wegens een hypofysaire insufficiëntie.
- Zelden: benigne intracraniële hypertensie.

5.6.4. Somatostatine en analogen

Somatostatine is een natuurlijk polypeptide; lanreotide, octreotide en pasireotide zijn synthetische polypeptiden waarvan de effecten gelijkaardig zijn aan deze van somatostatine, maar ze hebben een veel langere werkingsduur.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Lanreotide: carcinoïdtumoren, acromegalie, thyreotrope hypofyseadenomen.
- Octreotide: endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus en de pancreas, acromegalie, diarree bij AIDS-patiënten, thyreotrope hypofyseadenomen.
- Pasireotide: acromegalie en ziekte van Cushing.
- Somatostatine: fistels van pancreas en darm, hypersecretie door endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus, bloedende slokdarmvarices.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen, galsteenvorming, warmte-opwellingen, bradycardie bij te vlugge injectie.
- Hypo- of hyperglykemie.

5.7. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel

Teriparatide wordt besproken *in 9.5.4.*

5.7.1. Calcimimetica

Cinacalcet en etelcalcetide zijn calcimimetica die de plasmaconcentraties van parathyroïdhormoon (PTH) en calcium verlagen door het verhogen van de gevoeligheid van de calciumreceptoren ter hoogte van de bijschildklier voor extracellulair calcium.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Secundaire hyperparathyreoïdie bij nierdialysepatiënten.
- Cinacalcet: ook primaire hyperparathyreoïdie (indien chirurgie onmogelijk is) en hypercalciëmie bij

patiënten met parathyroïdcarcinoom.

Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Myalgie, paresthesieën, hypocalciëmie (met mogelijkheid van verlenging van het QT-interval en verslechtering van hartfalen).

Interacties

- Cinacalcet is een inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

5.7.2. Calcitonine

Calcitonine is een polypeptide dat vooral gesecreteerd wordt door de schildklier. Het inhibeert de botresorptie en komt tussen in de regeling van de calciëmie. De beschikbare specialiteit is een synthetische bereiding op basis van zalmcalcitonine.

Plaatsbepaling

- Osteoporose is geen indicatie voor injecteerbaar calcitonine. Bij postmenopauzale osteoporose heeft intranasaal calcitonine (niet beschikbaar in België) een zeer beperkte plaats.[114] Het EMA raadt het gebruik van calcitonine bij osteoporose af wegens een verhoogd risico van kanker bij langdurige behandeling.[115]
- De plaats van calcitonine bij de ziekte van Paget is beperkt tot situaties waarin, indien een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, bisfosfonaten niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn (*zie 9.5.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Evolutieve vormen van de ziekte van Paget.
- Ernstige hypercalciëmie, vooral indien andere maatregelen gecontra-indiceerd of ondoeltreffend zijn.

Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

- Lokale irritatie bij subcutane toediening.
- Warmte-opwellingen, paresthesieën, gastro-intestinale stoornissen en pollakisurie, vooral bij het begin van de behandeling.
- Zelden: hypocalciëmie met tetanie, overgevoeligheidsreacties.

5.7.3. Pegvisomant

Pegvisomant is een analoog van humaan groeihormoon dat door recombinant-technologie gewijzigd wordt tot een groeihormoonreceptorantagonist.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acromegalie, wanneer chirurgie en/of radiotherapie en andere medicamenteuze behandelingen onvoldoende doeltreffend zijn.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Zweten, jeuk, rash, hoofdpijn, asthenie, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen,

myalgie, artralgie.

Referentielijst

1. **Domus Medica**, *Diabetes Mellitus Type 2*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/384 (geraadpleegd op 2017-01-01)
2. **BMJ Best Practice**, *Diabetes type 1>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/25/management-approach (geraadpleegd op 2023-09-08)
3. **Nathan D M ; Genuth S ; Lachin J ; Cleary P ; Crofford O ; Davis M ; Rand L ; Siebert C**, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.*, N Engl J Med, 1993, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922
4. **DCCT/EDIC Research Group**, *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus.*, JAMA, 2002, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020338
5. **Quattrin Teresa ; Mastrandrea Lucy D. ; Walker Lucy S. K.**, *Type 1 diabetes*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00223-4
6. **BMJ Best Practice**, *Types 2 diabetes in adults*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24/pdf/24/Type%202%20diabetes%20in%20adults.pdf (geraadpleegd op 2024-11-20)
7. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group**, *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).*, Lancet, 1998, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976|http://ac.els-cdn.com/S0140673698070196/1-s2.0-S0140673698070196-main.pdf?_tid=7324d5d4-0d50-11e6-bf10-00000aacb35f&acdnat=1461855166_f393635fdfd212f70fb4f49c2219e396
8. **BMJ Best Practice**, *Type 2 diabetes in adults>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24 (geraadpleegd op 2023-10-13)
9. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Overview and Recommendations>Management>Glucose-lowering Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-B96C41AD-6FA4-4177-80F2-46E4E55D2165 (geraadpleegd op 2023-09-24)
10. **BMJ Best Practice**, *Diabetic kidney disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/530/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-03)
11. **Emdin C. A. ; Rahimi K. ; Neal B. ; Callender T. ; Perkovic V. ; Patel A.**, *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*, JAMA, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668264
12. **Bangalore S. ; Fakheri R. ; Toklu B. ; Messerli F. H.**, *Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials*, BMJ, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868137
13. **Navaneethan S. D. ; Zoungas S. ; Caramori M. L. ; Chan J. C. N. ; Heerspink H. J. L. ; Hurst C. ; Liew A. ; Michos E. D. ; Olowu W. A. ; Sadusky T. ; Tandon N. ; Tuttle K. R. ; Wanner C. ; Wilkens K. G. ; Craig J. C. ; Tunnicliffe D. J. ; Tonelli M. ; Cheung M. ; Earley A. ; Rossing P. ; de Boer I. H. ; Khunti K.**, *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update*, Ann Intern Med, 2023, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M22-2904
14. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Diagnosis>Differential Diagnosis,Other Forms of Diabetes*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-EDC2AD7F-D86D-4CD5-B8CA-3F55B938D069 (geraadpleegd op 2023-09-24)
15. **BMJ Best Practice**, *Gestational diabetes mellitus>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/665/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-13)
16. **Dunne Fidelma ; Newman Christine ; Alvarez-Iglesias Alberto ; Ferguson John ; Smyth Andrew ; Browne Marie ; O'Shea Paula ; Devane Declan ; Gillespie Paddy ; Bogdanet Delia ; Kgosidialwa Oratile ; Egan Aoife ; Finn Yvonne ; Gaffney Geraldine ; Khattak Aftab ; O'Keeffe Derek ; Liew Aaron ; O'Donnell Martin**, *Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19869|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/

2810387|https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2810387/jama_dunne_2023_oi_230115_1696255137.74392.pdf
17. **American Diabetes Association Professional Practice Committee**, *13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025.*, Diabetes Care, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39651977
18. **Vijan Sandeep ; Sussman Jeremy B ; Yudkin John S ; Hayward Rodney A**, *Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus.*, JAMA Intern Med, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979148
19. **Therapeutics Initiative**, *Safe diabetes treatment for older adults*, Therapeutics letter, 2024
20. **Dynamed**, *Insulin Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/insulin-management#GUID-1C4E6B71-0F9D-46E6-91B8-7D42F255B972 (geraadpleegd op 2023-09-24)
21. **Munshi M. N. ; Slyne C. ; Segal A. R.**, *Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemie*, JAMA Int Med, 2016
22. **Rédaction Prescrire**, *Insuline glargine à 300 U/ml (Toujeo)*, La Revue Prescrire, 2016
23. **Dynamed**, *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/polycystic-ovary-syndrome-pcos#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-24)
24. **Dynamed**, *Management of Infertility Associated With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-infertility-associated-with-polycystic-ovary-syndrome-pcos#TOPIC_GQH_52S_DGB (geraadpleegd op 2023-09-25)
25. **BMJ Best Practice**, *Metabolic Syndrome>Management>Treatment Algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/212/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-10-05)
26. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults, Overview and Recommendations, Management, Glucose-lowering Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults (geraadpleegd op 2023-09-25)
27. **White W.B. ; Cannon C.P. ; Heller S.R. ; Nissen S.E. ; Bergenstal R.M. ; Bakris G L. ; Perez A.T. ; Fleck P.R. ; Mehta C.R. ; Kupfer S. ; Wilson C. ; Cushman W.C. ; Zannad F.**, *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*, N Engl J Med, 2013, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1305889
28. **Scirica B.M. ; Bhatt D.L. ; Braunwald E. ; Steg P.G. ; Davidson J. ; Hirshberg B. ; Ohman P. ; Frederich R. ; Wiviott S.D. ; Hoffman E.B. ; Cavender M.A. ; Udell J.A. ; Desai N.R. ; Mosenzon O. ; McGuire D.K. ; Ray K.K. ; Leiter L.A. ; Raz I.**, *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*, N Engl J Med, 2013, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1307684
29. **Green J. B. ; Bethel M. A. ; Armstrong P. W. ; Buse J. B. ; Engel S. S. ; Garg J. ; Josse R. ; Kaufman K. D. ; Koglin J. ; Korn S. ; Lachin J. M. ; McGuire D. K. ; Pencina M. J. ; Standl E. ; Stein P. P. ; Suryawanshi S. ; Van de Werf F. ; Peterson E. D. ; Holman R. R. ; Tecos Study Group**, *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984
30. **Gerstein H. C. ; Colhoun H. M. ; Dagenais G. R. ; Diaz R. ; Lakshmanan M. ; Pais P. ; Probstfield J. ; Riesmeyer J. S. ; Riddle M. C. ; Ryden L. ; Xavier D. ; Atisso C. M. ; Dyal L. ; Hall S. ; Rao-Melacini P. ; Wong G. ; Avezum A. ; Basile J. ; Chung N. ; Conget I. ; Cushman W. C. ; Franek E. ; Hancu N. ; Hanefeld M. ; Holt S. ; Jansky P. ; Keltai M. ; Lanas F. ; Leiter L. A. ; Lopez-Jaramillo P. ; Cardona Munoz E. G. ; Pirags V. ; Pogosova N. ; Raubenheimer P. J. ; Shaw J. E. ; Sheu W. H. ; Temelkova-Kurktschiev T. ; Rewind Investigators**, *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*, Lancet, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511|https://pdf.sciencedirectassets.com/271074/1-s2.0-S0140673619X0029X/1-s2.0-S0140673619311493/main.pdf?X-Amz-Security-Token=AgoJb3JpZ2luX2VjEAsaCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIQDvG6q8qcfjbSV6V6xUNUE2dYBMU8r7lbqbQVU4%2F6VDZAIgE%2FwDF5F%2BhWEx%2BHXwXD%2B%2FthsltXfnJH7K658WGP0Yp8cq2gMIdBACGgwwNTkwMDM1NDY4NjUiDJXt7kqRQVczT3scBSq3A4gECTJqAKq4yV0oVBmwhI7pKYqIjsli

%2FPo3OZgdBgMJqCcbBnP8JIo0E1kWUHaPNPX2BDsqPvVXMtiEgd26%2F91Pvvxs
%2Fuz3t3TiP6NUbK6r3Ao06VtkbePQtPiI03SnNOnhtaNOItrUzy0VxiKuXxPhnK%2B4R
%2B1c2dXfRgT5rCHlirpVESeJcTYnWwZ9rMucnD20E9Kp2vbPDcsKTj%2FV%2FadcjgRpcnckmcJEl
%2BKqmP04pP8vjlVScVKhhAQ9JJYCPGBTCzxefAlKDfaqbOwKTwP%2B91aJFlGBW111lLg
%2FYuzzvdR3aPRlcDKshKC2SnUdmEPjHZ4elA1LDi0wzrRLm%2Bk4aDxYbbDT1i6yevsr75S%2FzHzF
%2FP4MRGtfbMX38ellWCSmsr9nahA2YU3vhbOlMSj3pgGMjoaAQw%2BuasA0loVSAJbiByIqlB
%2FVcuMNogwewBgOJV7rxWuJGqoSjNHko2D45%2FKLyQpirMWFFGjFAj7FXekZNdJ1d
%2BE46%2B2Xhrs6Ni9hLSu2N3Pt3XIgl2fvexyRA83zt8OPNwSyyQ
%2FOrMUp1eVGVYFNhiUjY4JnHC1K6Z9PtCmEUEw6cbG6QU6tAHHdwu7h6cqSnNFAHedfQIDkuuTkHyCz
%2FEriYrLnhI50JWea5KFUNz5fEQzEcC3thOnmCp79BjALICSx0CC
%2Ba0oLWV4VUemVDvNIucP2GjfBDM1FBDW7aYeQmaKQ5XUUvxLX8ll7GppJQnrnZCp6zEOyuQQbC0Chuf
76X2omfGRg50j4oSyiKqMZ66W8AHZVOkMpzEu1sakgbjF2ciP3TBy9qZV0xOSEbRFLzYODlnba5ioAt8%3D
&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Date=20190719T113619Z&X-Amz-
SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=300&X-Amz-Credential=ASIAQ3PHCVTYTHIBKBUT
%2F20190719%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-
Signature=f4e517ee2a5779835186f6cfd8d350d8a2c628fd944c1398afecd006ff0bff85&hash=4d366
6a60d00ec103dea40657e65c333fdff81d4166bf3cbfa095051d67e45cf&host=68042c943591013ac2
b2430a89b270f6af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c61&pii=S0140673619311493&tid=spdf-
46bac266-77d2-4bf5-a743-
a4f7630e048b&sid=685815525683c247684ad3c1b0185d364fd2gxrqb&type=client

31. **Marso S. P. ; Daniels G. H. ; Brown-Frandsen K. ; Kristensen P. ; Mann J. F. ; Nauck M. A. ; Nissen S. E. ; Pocock S. ; Poulter N. R. ; Ravn L. S. ; Steinberg W. M. ; Stockner M. ; Zinman B. ; Bergenstal R. M. ; Buse J. B. ; Leader Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators**, *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427
32. **Marso Steven P ; Bain Stephen C ; Consoli Agostino ; Eliaschewitz Freddy G ; Jódar Esteban ; Leiter Lawrence A ; Lingvay Ildiko ; Rosenstock Julio ; Seufert Jochen ; Warren Mark L ; Woo Vincent ; Hansen Oluf ; Holst Anders G ; Pettersson Jonas ; Vilsbøll Tina**, *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.*, N Engl J Med, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633186
33. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach (geraadpleegd op 2023-09-18)
34. **error : authors is missing**, *16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2026.*, Diabetes Care, 2026, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41358892
35. **El-Boghdadly Kariem ; Dhesi Jugdeep ; Fabb Philippa ; Levy Nicholas ; Lobo Dileep N ; McKechnie Andrew ; Mustafa Omar ; Newland-Jones Philip ; Patel Anil ; Pournaras Dimitri J ; Clare Ken ; Dhatariya Ketan**, *Elective peri-operative management of adults taking glucagon-like peptide-1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic peptide agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a multidisciplinary consensus statement: A consensus statement from the Association of Anaesthetists, Association of British Clinical Diabetologists, British Obesity and Metabolic Surgery Society, Centre for Perioperative Care, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care, Royal College of Anaesthetists, Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia and UK Clinical Pharmacy Association.*, Anaesthesia, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39781571
36. **Ahmad Akram I. ; Garg Samita ; Jacobs Jeffrey ; Ansari Zaid ; Al-Din Tasneem Jamal ; Almomani Ashraf ; Valencia Sara ; Vargo John ; Chatterjee Arjun ; Siddiki Hassan ; Hong Liang ; Nicolas Michael A. ; Miller Alaina ; Shah Tilak**, *Holding vs Continuing GLP-1/GIP Agonists Before Upper Endoscopy: The OCULUS Randomized Clinical Trial*, JAMA Internal Medicine, 2026, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2026.0027|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2846278
37. **Prescrire Rédaction**, *Agonistes du GLP-1 : échecs de coloscopie*, La Revue Prescrire, 2025
38. **Stephen J. Nicholls ; Imre Pavo ; Deepak L. Bhatt ; John B. Buse ; Stefano Del Prato ; Steven E. Kahn ; A. Michael Lincoff ; Darren K. McGuire ; Debra Miller ; Michael A. Nauck ; Hiroshi Nishiyama ; Steven E.**

Nissen ; Naveed Sattar ; Govinda Weerakkody ; Russell J. Wiese ; Bernard Zinman ; Sophia Zoungas ; Jan Basile ; Melanie J. Davies ; Francesco Giorgino ; Monika Kellerer ; Linong Ji ; Tamas Varkonyi ; Venu Menon ; Jonathan C. Broder ; Alan Herschtal ; David D'Alessio, *Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2025, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2505928

39. **Elmaleh-Sachs Arielle ; Schwartz Jessica L. ; Bramante Carolyn T. ; Nicklas Jacinda M. ; Gudzune Kimberly A. ; Jay Melanie**, *Obesity Management in Adults: A Review*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897|https://watermark.silverchair.com/jama_elmalehsachs_2023_rv_230020_1700158766.59801.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1swggNXBgkqhkiG9w0BBwaggggNIMIIDRAIBADCCAz0GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMqj_xq7B3bo4rA9WXAgEQgIIDDgk8YbuLEIqQ9gYhMTHhOkjUSUL4YrOKLalncX6YOOexFyvIgyJyYT8pbLrFtm_ivN9M8hzsoe3xXGPIb6-6_BXUGSvWzgkvPb0C945UNc1TOFcPYZBfk_4j1q89w9gZMMslBeHtsaooHr2hWelfyKlTSeq_KDqXRQ9ItATavjZLChH3_mt9HcJt8NAeDnj5JGhi8DTiJzWl0f3pWBZ5IFVEQyL5E68saZ6skw7TksWn0O_ZVHwHkd9pQBk51OAnJp3l2o0I3_7YfQWof9hyzNLu4t5YAwMhXmRdXBHMHth0beVwx_GO5JrlJDknFR-WJN2IxvWpc2rW75FvhcbXwkIpcJas1VJ7b10ZVbpfbPOPYbf5nV_9Zs_Knf9ENLGnhEEj3FJuhIo6lxsNpGso-EwRcUKrRA9PX-P7Yjtip6332SlwWG1b86dWbnnbYv3wCH0MOJnnZ5cweBxgi0VaPFDYtVCPabnhRNAIcfJRW7QYk9G293tDcizK-BwWcA50uSospx1pBLD-f57SkovVU3mhyE4craCJmRafejrw9piF9nCU7TMJnFEtsEkk0Gnt0pHkCZ2OiOFAxdX2IO4X4Qdg9C7sVPwA8PGSkREB-TEbYEnNnShI4WLljcwhiL4RhrpEPRE9LxJafJx3jJ9_a5BWoOMtw54vGU7EHV6o60gEdBFEkIcPSezgayZn5eGya-5dAfpscHfvxvW_JqDCgOYXs6y25NJEpaxVOwt6LaG0qQmsAkYf5XXi45_5gwsiZ2LNPVxSUNJIKJjt5Lwi2zWbH9DPXoK7btM9PVBAIO4rZVZHyDYXDf5ijROfSUN3OYvNOh_KH3Rh95xjmuOVBzX67yao7M1Q-jN1fv5-QLFAR5WBXfDVUAkYDsZ9W6VduatIFSQMuxARTJVCAatIrbgILQZhzinwRvNZL0_6xIkQlb0uireH3_0ZoH3BGp0BtfQEwCIKxv-ecu8SiUNHcLBW4ssvvQXBNWUXSLLNMrB7hFPCfHG3z1aiDoTqBqfs_xaHfdyYq-hZ_JnXtHy9

40. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-02)
41. **NICE**, *Overweight and obesity management*, NICE Clinical Guideline, 2026
42. **Dynamed**, *Obesity in Adults>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/obesity-in-adults#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-03-25)
43. **Claudia K. Fox ; Margarita Barrientos-Pérez ; Eric M. Bomberg ; John Dcruz ; Inge Gies ; Nina M. Harder-Lauridsen ; Muhammad Yazid Jalaludin ; Kushal Sahu ; Petra Weimers ; Thomas Zueger ; Silva Arslanian**, *Liraglutide for Children 6 to <12 Years of Age with Obesity - A Randomized Trial*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407379
44. **Kelly A. S. ; Auerbach P. ; Barrientos-Perez M. ; Gies I. ; Hale P. M. ; Marcus C. ; Mastrandrea L. D. ; Prabhu N. ; Arslanian S. ; N. N. Trial Investigators**, *A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity*, N Engl J Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32233338|https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916038?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1916038?articleTools=true
45. **Gerardi C. ; Allocati E. ; Prutsky G. ; Carrano F. M. ; Romano E. ; De Giorgi S. ; Metzendorf M. I. ; Calcaterra V. ; Di Lorenzo N. ; Banzi R.**, *Pharmacological interventions for the treatment of obesity in children and adolescents*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2026, https://doi.org//10.1002/14651858.CD015986
46. **Weghuber Daniel ; Barrett Timothy ; Barrientos-Pérez Margarita ; Gies Inge ; Hesse Dan ; Jeppesen Ole K. ; Kelly Aaron S. ; Mastrandrea Lucy D. ; Sørrig Rasmus ; Arslanian Silva**, *Once-Weekly Semaglutide in*

Adolescents with Obesity, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208601| https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2208601?articleTools=true

47. **Johnson Tyrone A. ; Incze Michael A. ; Silverstein William K.**, *Heightened Vigilance Needed When Patients Are Prescribed GLP-1 and GIP Agonists*, JAMA Internal Medicine, 2024, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.3732|https://watermark.silverchair.com/jamainternal_johnson_2024_ed_240008_1727970886.07636.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA2EwggNdBgkqhkiG9w0BBwagggNOMIIDSgIBADCCA0MGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMGcO__Vj1QszZ2F4xAgEQgIIDFGCgFnYvm-0DplBzvvGI3qT222YrYrty4PJm5h07XAyllzZQH57H9MytCZ18Z524W4gMUGt3LGVflZ4cxUraVFSUTtC0ZQKt_0KHPY0ttWPoKWBfBcWGPxdqisylTgLV1JqZ_CAg6xKKzeaTkidX0AlT3G_SxQvy0iE0n3na9jSikWZY4fq3XyjcNV1cNwdEZylCHFvVAVCk5jP27zN00CyUfU10cqFJ6khDtGh9EWWl9f0z64VJkdfrit6R1f5gEOz1y95f4NEKm5th-7PauluDTgS-i_u7sMCHaCAPA5GvBnmlo3T8MPh9dTX_qeTycPvBfe_y1FVS4xFv_Kn68m0R_BXnoYIz37QSfDTGXci0R_6STTiyWL4VymzTRSwpD54YZrQC7TSaSgSVHw4L1rK820ZV7fjbCHn8ZnIRAFc_r1ZwSf5OJDoPOe_6JFw76Wec7NVrG6nk2G_r5MI4wVFwWEnT3PL4C_qnleAiQtgJhSaa7xH6K9wLh5NzMNjzhfrMwFls5lCvSEPc0KD_50brtRo2M3VPOQYbTtUWC7QBdVfZhujerfeherl4TRtBRIdCg63Jjh4FBufKFrb-1RSu_2_a5bMThe9VY37NYgvdKOstImH3uvltSQdHFDbBsrVmINXA6UcoE47G50fieIfHZXbPDQ8KM9HjY3aHiXcrwrahBzZADbs7ugZuyvy-oApsOGbzn2oqtpsrV3YMByuG4cRIdTd1bTo5FRWa5FGA8OoJqm3vuhE7vpIajWT7NgLn3R0Si13uJnK3WXKrjYvzjMJMsW807T30Iwhr4Y87vu_LM1zf5BFw18pzVa-rPZ_b6xhPsCTsX5M6X8YnCQBYOChL1kbfb-UQ4BDOuZf4nWHmqPUCPFkZQdxYbRHRs1QfO-jPnWV1Jih59z5HuS0809GdrXgu-ngEvM12CZhC9D6Pk2P-igOHI4Z_ArTOUotXTpHPKKm1DVs-aaXgHm1k5WwBufh_kterHk38KSM-7HC_mbfKfUhZuQzqOezDISS5eLoPv_X-jmtKqTYi8LFRdBiL

48. **Prescrire Rédaction**, *Agoniste du GLP-1 ou tirzépatide + lévothyroxine : ajuster la dose de lévothyroxine au poids*, La Revue Prescrire, 2025
49. **Gudzune K. A. ; Kushner R. F.**, *Medications for Obesity: A Review*, JAMA, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39037780
50. **le Roux Carel W. ; Astrup Arne ; Fujioka Ken ; Greenway Frank ; Lau David C. W. ; Van Gaal Luc ; Ortiz Rafael Violante ; Wilding John P. H. ; Skjøth Trine V. ; Manning Linda Shapiro ; Pi-Sunyer Xavier**, *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial*, The Lancet, 2017, http://ac.els-cdn.com/S0140673617300697/1-s2.0-S0140673617300697-main.pdf?_tid=b4f2096c-08c4-11e7-a52b-00000aab0f01&acdnat=1489502840_d731208049022b3599564d8ba9a58534
51. **NICE**, *Liraglutide for managing overweight and obesity*, NICE Technology appraisal guidance, 2020
52. **Mahase Elisabeth**, *Semaglutide may provide sustained weight loss for at least four years, study reports*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/385/bmj.q1113.full.pdf
53. **Henning Bliddal ; Harold Bays ; Sébastien Czernichow ; Joanna Uddén Hemmingsson ; Jøran Hjelmesæth ; Thomas Hoffmann Morville ; Anna Koroleva ; Jesper Skov Neergaard ; Patricia Vélez Sánchez ; Sean Wharton ; Alicja Wizert ; Lars E. Kristensen**, *Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2403664
54. **Knop Filip K. ; Aroda Vanita R. ; do Vale Ruben D. ; Holst-Hansen Thomas ; Laursen Peter N. ; Rosenstock Julio ; Rubino Domenica M. ; Garvey W. Timothy**, *Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623011856?via%3Dihub
55. **Khan Sadiya S. ; Ndumele Chiadi E. ; Kazi Dhruv S.**, *Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.22284|https://watermark.silverchair.com/jama_khan_2024_vp_240154_1730934453.89139.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA04wggNKBgkqhkiG9w0BBwagg

gM7MIIDNwIBADCCAzAGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsFEEPDLgG4EbSf9KAgEQgIIDAXrdQ2vJiGPJafLd0X1dKWCW-qsjLcdIvAKjes9Uej18hPJqlLpcQlKUTCFQvZbGdDi4u9W9kAj80Dh58dDsuEkNvoZ_yfmi5EU4WrGAC4gwb6rod_pHkkcytNwICQBelOcnKMQ6TViRdXODqDOSzg8nSMggjm5WX4sk4Qhis-nEZc_ZQn3Jdz5ua2qVEBm6XYVn_Ta4LQgleJjof_6UKp27t1a7BAUMwS3hfSNlhbYeu5te5tJB4z3cKVrQ7bMhEZPyYzEH5ocI-mYMX8KEgtvDtvTJCCnr-yZdJobCHFa3ANRZVH6f9A7XxQ8s7vuH8q3aZVREK4TG8-NeBp7W0lRP9nsZk9YJtKCnFZpFMjRp9ZwQVu8YixTCJku85jySKLUIqN08qOPSYFly8GhUhHECq4-w0pW4g4sH2Y8-CYmRClQBJ7fsMwEw85jmI_g2QforrkswAjupQUfJoFPhC7lHwgaUO-Q3CAq3NDK4Fqqa34SQVkxw3nLagsx5vLudqkzgCGfCwDaEk-E6km9Jl0QpdFwl7z9_iaeZnRDHm_dA4PBs4hJIAHuqMOB-A-CY7isWlIgeOhxK2mawMZ-ca7SQJjlZUZjlqGVqx0vhhyVTVGDpM4u_IHuZmYw-JvvpgXZSpqnCCg1qpe-dFzOK-h9hl7piZ2ti_8kHEA5zIvQH4jnB0QNGe0oPhi5GUS1tuJn5UxKEAUXIEomhkk0HlXjuZVAYYseZcxJTHlg2JWygh-XbuNX9Ywip11GkMNGFhEmfms-Zb_0VExxQySn_vmTTpxyegXvJSZxDjCIUyE4kFKgJVKiE4TfUOxHa6jdVLzrt_eiU-7vB5FbOoBUGWgRn0dYvcZPXtbbBgEpStinRbli3QH1aipMH-OcnpDfrzuLEva3ysLxWF8G27QorfvJJEpUxRP2jOEfg3NxD-wOXEjzNA3lj9Gi9hyc4iSvpCZItbSDuwV1ithFO8TkxH4csxNwCpQVgPNwLoaQiiaitn1HfHKDUNvhqg5vBJheSOaE

56. **Atul Malhotra ; Ronald R. Grunstein ; Ingo Fietze ; Terri E. Weaver ; Susan Redline ; Ali Azarbarzin ; Scott A. Sands ; Richard J. Schwab ; Julia P. Dunn ; Sujatro Chakladar ; Mathijs C. Bunck ; Josef Bednarik**, *Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404881
57. **Milton Packer ; Michael R. Zile ; Christopher M. Kramer ; Seth J. Baum ; Sheldon E. Litwin ; Venu Menon ; Junbo Ge ; Govinda J. Weerakkody ; Yang Ou ; Mathijs C. Bunck ; Karla C. Hurt ; Masahiro Murakami ; Barry A. Borlaug**, *Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity*, N Engl J Med, 2025, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2410027|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2410027?download=true
58. **NICE**, *Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity*, NICE Technology appraisal guidance, 2017
59. **EMA**, *EMA concludes review of weight management medicine Mysimba*, 2025
60. **Dynamed**, *Hypothyroidism in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypothyroidism-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
61. **Dynamed**, *Nontoxic Multinodular Goiter>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/nontoxic-multinodular-goiter#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
62. **BMJ Best Practice**, *Obesity in Adults>Management>Treatment Algorithm>Thyroid hormone*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-09-18)
63. **Dynamed**, *Thyroid Replacement Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thyroid-replacement-therapy#GUID-C5C9F5F6-EC75-406C-9C36-094B79A335ED (geraadpleegd op 2023-09-28)
64. **Stott David J. ; Rodondi Nicolas ; Kearney Patricia M. ; Ford Ian ; Westendorp Rudi G.J. ; Mooijaart Simon P. ; Sattar Naveed ; Aubert Carole E. ; Aujesky Drahomir ; Bauer Douglas C. ; Baumgartner Christine ; Blum Manuel R. ; Browne John P. ; Byrne Stephen ; Collet Tinh-Hai ; Dekkers Olaf M. ; den Elzen Wendy P.J. ; Du Puy Robert S. ; Ellis Graham ; Feller Martin ; Floriani Carmen ; Hendry Kirsty ; Hurley Caroline ; Jukema J. Wouter ; Kean Sharon ; Kelly Maria ; Krebs Danielle ; Langhorne Peter ; McCarthy Gemma ; McCarthy Vera ; McConnachie Alex ; McDade Mairi ; Messow Martina ; O'Flynn Annemarie ; O'Riordan David ; Poortvliet Rosalinde K.E. ; Quinn Terence J ; Russell Audrey ; Sinnott Carol ; Smit Jan W.A. ; Van Dorland H. Anette ; Walsh Kieran A. ; Walsh Elaine K. ; Watt Torquil ; Wilson Robbie ; Gussekloo Jacobijn**, *Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism*, New England Journal of Medicine, 2017, http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603825

65. **Dynamed**, *Treatment of Infertility in Women>Assisted Reproductive Technology (ART)>ART in women with thyroid disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/treatment-of-infertility-in-women#GUID-4ED0E128-939D-4C9E-8684-64C2CA26C7F5 (geraadpleegd op 2023-09-28)
66. **Taylor Peter N. ; Medici Marco M. ; Hubalewska-Dydejczyk Alicja ; Boelaert Kristien**, *Hypothyroidism*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3
67. **BMJ Best Practice**, *Thyroid function testing*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1121/details (geraadpleegd op 2025-03-18)
68. **error : authors is missing**, *Correction: Visual Guideline - Pharmacologic Treatments of Acute Episodic Migraine Headache in Outpatient Settings*, Ann Intern Med, 2025, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/ANNALS-25-01492
69. **NICE**, *Thyroid disease: assessment and management*, NICE Guideline, 2023
70. **error : authors is missing**, *Primary hypothyroidism*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/535 (geraadpleegd op 2025-04-25)
71. **Dynamed**, *Thyrotropin Alfa>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/thyrotropin-alfa (geraadpleegd op 2023-09-28)
72. **BMJ Best practice**, *Grave's disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach (geraadpleegd op 2023-09-13)
73. **Chaker Layal ; Cooper David S. ; Walsh John P. ; Peeters Robin P.**, *Hyperthyroidism*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02016-0|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623020160?via%3Dihub
74. **Dynamed**, *Graves Disease in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/graves-disease-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
75. **Dynamed**, *Toxic Thyroid Adenoma>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/toxic-thyroid-adenoma#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
76. **BMJ Best Practice**, *Subacute thyroiditis > Management > Approach > Hyperthyroid (thyrotoxic) phase*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/812/management-approach (geraadpleegd op 2023-09-08)
77. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Major Types of Thyroiditis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#MAJOR_TYPES_OF_THYROIDITIS (geraadpleegd op 2023-09-28)
78. **BMJ Best Practice**, *Toxic thyroid adenoma>Management>Approach>Symptomatic treatment*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34 (geraadpleegd op 2023-10-05)
79. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Graves Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2023-09-28)
80. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Overview and Recommendations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#GUID-59CE03F3-B346-41DB-A7F4-50010F77147A (geraadpleegd op 2023-09-28)
81. **BMJ Best Practice**, *Toxic Thyroid Adenoma>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34 (geraadpleegd op 2023-10-05)
82. **BMJ Best Practice**, *Toxic multinodular goitre>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/714 (geraadpleegd op 2023-10-05)
83. **BMJ Best Practice**, *Graves disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-05)
84. **BMJ Best Practice**, *Thyroid cancer>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/263/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-05)
85. **Prescrire Rédaction**, *Testostérone : utile dans certains hypogonadismes masculins*, La Revue Prescrire, 2025
86. **BMJ Best Practice**, *Anabolic steroid use discorder*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/987 (geraadpleegd op 2023-10-05)
87. **Dynamed**, *Testosterone Therapy in Male Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-

dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/testosterone-therapy-in-male-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 27/09/2023)
88. **Windfeld-Mathiasen Josefine ; Heerfordt Ida M. ; Dalhoff Kim Peder ; Andersen Jon Trærup ; Horwitz Henrik**, *Mortality Among Users of Anabolic Steroids*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.3180
89. **Prescrire Rédaction**, *Stéroïdes androgéniques anabolisants : accidents cardiaques et thromboemboliques veineux*, La Revue Prescrire, 2025
90. **Schwenk T.**, *More Risks Associated with Anabolic Steroid Use*, NEJM J Watch, 2025
91. **Schwenk T.**, *Characteristics of Drug-Induced Liver Injury from Anabolic Steroids and Selective Androgen-Receptor Modulators*, NEJM J Watch, 2024
92. **Lincoff A. Michael ; Bhasin Shalender ; Flevaris Panagiotis ; Mitchell Lisa M. ; Basaria Shehzad ; Boden William E. ; Cunningham Glenn R. ; Granger Christopher B. ; Khera Mohit ; Thompson Ian M. ; Wang Qiuqing ; Wolski Kathy ; Davey Deborah ; Kalahasti Vidyasagar ; Khan Nader ; Miller Michael G. ; Snabes Michael C. ; Chan Anna ; Dubcenco Elena ; Li Xue ; Yi Tingting ; Huang Bidan ; Pencina Karol M. ; Travison Thomas G. ; Nissen Steven E.**, *Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215025
93. **NICE**, *Prostate cancer: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2021
94. **Dynamed**, *Hirsutism and Virilization>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hirsutism-and-virilization (geraadpleegd op 2023-09-27)
95. **Dynamed**, *Hirsutism and Virilization>Diagnosis>Making the Diagnosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hirsutism-and-virilization#GUID-3D6E8025-4DA9-4275-93E1-DC063B739C5D (geraadpleegd op 2023-09-27)
96. **Dynamed**, *Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Management of Acne in PCOS>Recommendations for Management of Acne in PCOS*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-polycystic-ovary-syndrome-pcos#GUID-47973783-DCB9-4B15-A16C-C8B23ECDC86E (geraadpleegd op 2023-09-27)
97. **EMA**, *PRAC non-interventional imposed PASS final study report assessment report - Cyproterone/ethinylestradiol*, 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cyproteroneethinylestradiol-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emeahnpsrj0006_en.pdf
98. **Prescrire Rédaction**, *Corticothérapie orale prolongée. Des repères pour diminuer le risque d'effets indésirables graves*, La Revue Prescrire, 2023
99. **BMJ Best Practice**, *Primary adrenal insufficiency>Management>Approach> Long-term replacement therapy for primary adrenal insufficiency*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/56/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-05)
100. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management>Recommandations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/management-recommendations (geraadpleegd op 2023-10-05)
101. **BMJ Best Practice**, *Cushing syndrome>Diagnosis>Investigations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/205/investigations (geraadpleegd op 2023-10-05)
102. **BMJ Best Practice**, *Congenital adrenal hyperplasia>Management>Approach> Maintenance therapy*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/699/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-01)
103. **error : authors is missing**, *Postoperatieve pijn*, 2024, https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/postoperatieve_pijn/startpagina_-_postoperatieve_pijn.html
104. **Derstine Mia ; Small Elan ; Davis Andrew M.**, *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Acute Altitude Illness*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.19562|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825331
105. **Beuschlein Felix ; Else Tobias ; Bancos Irina ; Hahner Stefanie ; Hamidi Oksana ; van Hulsteijn Leonie ; Husebye Eystein S ; Karavitaki Niki ; Prete Alessandro ; Vaidya Anand ; Yedinak Christine ; Dekkers Olaf M**, *European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency.*, Eur J Endocrinol, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38714321
106. **Prescrire Rédaction**, *Arrêt d'une corticothérapie prolongée*, La Revue Prescrire, 2025

107. **BMJ Best Practice**, *Diabetes Insipidus>Management>Treatment algorithm>Chronic central DI*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/288/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-05)
108. **Rédaction Prescire**, *Desmopressine : anticiper les intoxications par l'eau*, La Revue Prescrire, 2024
109. **Dynamed**, *Desmopressin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/desmopressin (geraadpleegd op 2023-10-05)
110. **BMJ Best Practice**, *Enuresis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/690 (geraadpleegd op 2023-10-05)
111. **Dynamed**, *Desmopressin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/desmopressin (geraadpleegd op 2023-10-05)
112. **Yuen Kevin C J ; Biller Beverly M K ; Radovick Sally ; Carmichael John D ; Jasim Sina ; Pantalone Kevin M ; Hoffman Andrew R**, *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE.*, Endocr Pract, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31760824
113. **Tidblad Anders ; Bottai Matteo ; Smedby Karin E ; Albertsson-Wikland Kerstin ; Sävendahl Lars**, *Long-term risk of neoplastic events after childhood growth hormone treatment: a population-based cohort study in Sweden.*, Front Endocrinol (Lausanne), 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38505755
114. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach (geraadpleegd op 2023-12-20)
115. **EMA**, *European Medicines Agency recommends limiting longterm use of calcitonin medicines Intranasal formulation for osteoporosis treatment to be withdrawn; new restriction to indication for injectable use in Paget's disease.*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-limiting-long-term-use-calcitonin-medicines_en.pdf

6. Gynaeco-obstetrie

6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen
6.2. Anticonceptie
6.3. Menopauze en hormonale substitutie
6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit
6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting
6.6. Progestagenen
6.7. Antiprogestagenen
6.8. Lactatieremming en hyperprolactinemie
6.9. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie

6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- middelen bij vulvovaginale candidose
- middelen bij bacteriële vaginose
- diverse middelen voor vaginaal gebruik.

De geneesmiddelen voor lokale en systemische toediening gebruikt bij vaginale atrofie worden besproken bij de geneesmiddelen i.v.m. de menopauze (*zie 6.3.*). De geneesmiddelen voor systemische toediening gebruikt bij vulvovaginale infecties worden besproken in de hoofdstukken *Antibacteriële middelen* (*zie 11.1.*), *Antimycotica* (*zie 11.2.*) en *Antiparasitaire middelen* (*zie 11.3.*).
Alleen systemische toediening is efficiënt bij de behandeling van seksueel overdraagbare infecties (door gonokokken, *Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis*, syfilis of HIV). Bij seksueel overdraagbare infecties laat het behandelen van partners toe om herinfectie te voorkomen, ook bij asymptomatische personen.

Ongewenste effecten

- Voor lokaal toegepaste middelen bestaat theoretisch het risico van dezelfde ongewenste effecten als bij hun systemische toediening. Aangezien de hoeveelheid die na lokale toediening de algemene circulatie bereikt, meestal zeer laag is, is het risico van deze systemische ongewenste effecten gering.

Interacties

- Voor lokaal toegepaste middelen bestaat theoretisch het risico van dezelfde interacties als bij hun systemische toediening. Aangezien de hoeveelheid die na lokale toediening de algemene circulatie bereikt, meestal zeer laag is, is het risico van interacties gering.

6.1.1. Vulvovaginale candidose

Plaatsbepaling

- Vulvovaginale candidose (*Candida*-vulvovaginitis) is frequenter in volgende situaties: gebruik van breedspectrumantibiotica en metronidazol, diabetes, immunosuppressie (behandeling met corticosteroïden of antitumorale middelen, HIV-infectie) en bij verhoogde oestrogeenspiegels (zwangerschap, hormonale anticonceptiva, oestrogeenbehandeling).[1]
- Behandeling van candida-kolonisatie is alleen nodig bij hinderlijke klachten omdat de infectie niet schadelijk is en spontaan kan genezen.[2] Vulvovaginale candidose wordt niet beschouwd als een seksueel overdraagbare infectie. De partner wordt niet meebehandeld, tenzij deze zelf klachten heeft.[3]
- De werkzaamheid van de verschillende lokale en systemische behandelingsopties is vergelijkbaar, maar lokale behandeling geeft misschien sneller verlichting van de klachten en een geringer risico van

ongewenste effecten[1]. De voorkeur van de patiënte kan echter gaan naar orale behandeling.
- Er zijn geen gegevens over extra werkzaamheid van gelijktijdige toepassing van een oraal antimycoticum en een lokale behandeling.
- Lokale behandeling met een medisch hulpmiddel op basis van melkzuur of met *Lactobacillus* heeft geen bewezen doeltreffendheid bij vulvovaginale candidose, noch bij acute, noch bij recidiverende infecties[4 5].
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2026)**
  - Acute candida vulvovaginitis (milde of recidiverende symptomen):
    - Eerste keuze: een lokaal azoolderivaat, toegediend als eenmalige dosis of als korte kuur (clotrimazol, fenticonazol).
    - Alternatief: een eenmalige orale dosis fluconazol, bij uitwendige jeuk te combineren met een crème op basis van clotrimazol of miconazol.
  - Ernstige acute candida vulvovaginitis (met uitgebreide erytheem/oedeem/krabeffecten)
    - Clotrimazol vaginale crème gedurende 7 tot 14 dagen of peroraal fluconazol op dag 1 en 4.
  - Candida vulvovaginitis tijdens de zwangerschap of periode van borstvoeding:
    - BAPCOC geeft de voorkeur aan een lokale behandeling.
  - Recidiverende candida vulvovaginitis:
    - Eerste recidieven: dezelfde behandeling als bij een eerste infectie.
    - Recidieven > 3x/jaar: zelfbehandeling bij klachten of profylactische behandeling (systemisch) (*zie 11.5.4.5.*) zijn geschikte strategieën.[3]
- De exacte plaats van nystatine voor vaginaal gebruik moet nog door BAPCOC worden bepaald. Buitenlandse bronnen stellen behandeling met azoles en nystatine op gelijke hoogte.[6]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Vulvovaginale candidose.

Ongewenste effecten

- Lokale preparaten: irritatie, allergische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Zwangerschap is een risicofactor voor vulvovaginale candidose.
  - De systemische opname van vaginaal toegediende antimycotica is zeer gering.
  - BAPCOC raadt een lokale behandeling aan.
  - Tijdens de zwangerschap wordt het gebruik van een applicator afgeraden (SKP).
- Borstvoeding
  - Het gebruik van lokale antimycotica tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.
  - BAPCOC raadt een lokale behandeling aan.

Oudere patiënten

- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Miconazol: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten, zelden bij lokale toepassing.

Bijzondere voorzorgen

- De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

6.1.1.1. Azoolderivaten

6.1.1.2. Polyenen

6.1.2. Bacteriële vaginose

Plaatsbepaling

- Acute infectie:
  - Bij bacteriële vaginose (ook Gardnerella-vaginitis of niet-specifieke vaginitis genoemd) is behandeling alleen nodig bij hinderlijke klachten. Behandeling van seksuele partner(s) wordt over het algemeen niet aangeraden; behandeling van de vaste partner kan worden overwogen bij recidiverende bacteriële vaginose.[7] [8] Bacteriële vaginose wordt niet beschouwd als een seksueel overdraagbare infectie *(WOREL – Vaginitis/vaginose)*.[9]
  - Vaginale behandeling met metronidazol of met clindamycine blijkt even doeltreffend als orale behandeling met metronidazol, met andere nitro-imidazoolderivaten (*zie 11.3.3.*) of met clindamycine (*zie 11.1.4.*) *(WOREL – Vaginitis/vaginose)*.
    - De aanbevelingen voor de eerste behandelingskeuze zijn niet eensgezind:
      - BAPCOC geeft de voorkeur aan een lokale behandeling. Indien toch voor een orale behandeling wordt gekozen, is metronidazol gedurende 7 dagen de eerste keuze. Tijdens de periode van borstvoeding heeft een eenmalige dosis van 2 g metronidazol de voorkeur.
      - WOREL beschouwt metronidazol oraal gedurende 7 dagen als eerste keuze. Vaginale behandelingen zijn een alternatief.[10]
      - NHG Standaard plaatst orale en vaginale behandelingen op hetzelfde niveau. Wordt er gekozen voor een orale behandeling, dan wordt een eenmalige inname van 2 g metronidazol of 1 g gedurende 7 dagen als gelijkwaardig beschouwd.[2]
  - *Lactobacillus* voor vaginaal gebruik (beschikbaar als geneesmiddel en als medisch hulpmiddel) is werkzaam, maar de keuze tussen de verschillende preparaten is niet duidelijk.[3] Daarnaast ontbreekt ook goed vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties. In de WOREL-richtlijn voor de behandeling van acute vaginitis en vaginose wordt behandeling met probiotica niet aangeraden vanwege het gebrek aan bewijs over de effectiviteit ervan.[9]
  - De werkzaamheid van melkzuur voor vaginaal gebruik (medisch hulpmiddel) is slecht onderbouwd.[9]
  - Antiseptica voor vaginaal gebruik: de werkzaamheid van dequalinium bij vaginose wordt ondersteund door enkele studies[11] maar zijn exacte plaats is niet duidelijk; de werkzaamheid van andere antiseptica (bv. povidon-jood) bij vaginose is niet overtuigend.[12]
  - Sommige behandelingsopties worden niet terugbetaald.
- Recidiverende infectie:
  - Recidiverende bacteriële vaginose wordt op dezelfde manier behandeld als een eerste aanval.
  - De bronnen zijn het niet eens over de zin van een preventieve behandeling. De BAPCOC raadt dit af. Andere bronnen zijn van mening dat een behandeling met metronidazol langs vaginale weg tweemaal per week recidieven voorkomt, maar enkel zoland de behandeling voortgezet wordt.[3]
  - Vaginale behandeling met *Lactobacillus* (beschikbaar als geneesmiddel en als medisch hulpmiddel) of met melkzuur lijkt werkzaam in de preventie[13] , maar goed vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties ontbreekt[14] .
- Partnerbehandeling kan overwogen worden bij recidiverende bacteriële vaginose. De voorgestelde behandeling bestaat uit metronidazol peroraal gedurende 7 dagen in combinatie met clindamycine crème aangebracht op de huid van de penis.
- Behandelen van bacteriële vaginose bij zwangere vrouwen ter preventie van vroeggeboorte heeft geen bewezen effect. Er is wel beperkt bewijs voor een reductie van het risico op laattijdig miskraam[15] [16] .
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**

- Bacteriële vaginose, acuut of recidiveren:
  - Eerste keuze: metronidazol ovules, clindamycine ovules en clindamycine vaginale crème zijn gelijkwaardige opties.
  - Alternatief: metronidazol oraal gedurende 7 dagen. Tijdens de periode van borstvoeding, wordt de voorkeur gegeven aan een eenmalige dosis metronidazol peroraal.[12]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Clindamycine, dequalinium en metronidazol: bacteriële vaginose.
- Lactobacillen: normalisatie en behoud van de vaginale flora.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties, irritatie.
- Metronidazol: vulvovaginale candidose, gastro-intestinale aandoeningen, duizeligheid, hoofdpijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de gegevens over metronidazol (oraal, vaginaal) en clindamycine (vaginaal) zijn talrijk en geruststellend.
- Borstvoeding:
  - Vaginaal gebruik van metronidazol of clindamycine is mogelijk tijdens de periode van borstvoeding.
  - Wanneer voor een orale behandeling wordt gekozen, selecteert de BAPCOC een eenmalige dosis metronidazol 2 g.

Oudere patiënten

- De aanpak is dezelfde als bij jongere patiënten. Er zijn geen specifieke studies bij ouderen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Omdat systemische resorptie van metronidazol mogelijk is, is een disulfiram-effect bij alcoholinname (*zie Folia maart 2017*) niet uit te sluiten, maar het risico lijkt zeldzaam.

Bijzondere voorzorgen

- De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het latex van condooms en pessaria (ook anticonceptieve ringen) aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

6.1.3. Vaginale antiseptica

Er bestaan ook heel wat antiseptica voor vaginaal gebruik die niet als geneesmiddel vergund zijn.
Dequalinium is een antisepticum met enkel bacteriële vaginose als indicatie en wordt besproken in *6.1.2*.

Plaatsbepaling

- Povidon-jood heeft als indicatie in de SKP het gebruik in het kader van chirurgische en obstetrische interventies. Het heeft ook vaginitis als indicatie, zonder bewijs van werkzaamheid[12].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Urogenitale desinfectie.
- Vulvovaginitis.

Posologie

- Er wordt geen dosering gegeven voor povidon-jood aangezien deze afhangt van de indicatie.

6.2. Anticonceptie

In het Repertorium worden volgende anticonceptiemethoden besproken

- oestroprogestagene associaties: pil, vaginale ring, pleister
- progestagenen: oraal, driemaandelijkse injectie en implantaat
- IUD: koperhoudend of met progestageen.

Deze anticonceptiemethoden worden niet in het Repertorium besproken

- barrièremiddelen: mannen- of vrouwencondoom, pessarium
- "natuurlijke" methoden
- sterilisatie van de vrouw (afsluiten van de eileiders) of de man (vasectomie).

Plaatsbepaling

- De keuze van de anticonceptiemethode wordt gemaakt in overleg met de patiënt, rekening houdend met haar voorkeuren en de eventuele risicofactoren (*zie Folia augustus 2023*).
- De meest doeltreffende omkeerbare methoden zijn de langwerkende methoden, die minder dan één keer per maand moeten worden toegediend: hormoon- of koperspiraaltje, implantaat en prikpil.[17]
- Oestroprogestagene associaties
  - De oestroprogestagene associaties worden, naast hun gebruik voor anticonceptie, ook gebruikt bij cyclusstoornissen en om de menstruatie uit te stellen. Ze worden ook gebruikt bij dysmenorroe [*zie Folia juni 2020*], endometriose[18] en bij acne[19] [*zie Folia juli 2005*] en sommige (niet-anticonceptieve) associaties in het kader van menopauzale klachten[20] (*zie 6.3.*).
  - Wanneer gekozen wordt voor een oestroprogestagene associatie zijn monofasische preparaten een geschikte optie bij de meeste vrouwen omwille van het gebruiksgemak.
  - Monofasische preparaten worden vaak onderverdeeld als volgt, maar er bestaat geen consensus over deze indeling, die de specifieke kenmerken van elke "generatie" niet weergeeft.
    - Eerstegeneratie-anticonceptiva bevatten hoge doses oestrogeen (50 µg ethinylestradiol). Deze anticonceptiva worden niet meer gecommercialiseerd sinds december 2023.
    - Tweedegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (20 of 30 µg ethinylestradiol) en levonorgestrel of norgestimaat als progestageen.
    - Derdegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (15 of 30 µg ethinylestradiol) en desogestrel of gestodeen als progestageen.
    - Anticonceptiva die als progestageen chloormadinon, diënogest, drospirenon of nomegestrol bevatten, worden niet in een van deze drie categorieën geklasseerd. Deze worden (promotioneel) soms "vierdegeneratie-anticonceptiva" genoemd. In het Repertorium worden ze vermeld onder: "Andere monofasische preparaten".
  - Monofasische preparaten van de tweede generatie lijken de beste risico-batenverhouding te vertonen. Er is een hoger risico op diepe veneuze trombose met associaties op basis van een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest (*zie Folia december 2020*)[21] . Met de associaties die minder dan 30 µg ethinylestradiol bevatten, is er wel een groter risico op onregelmatig bloedverlies (*spotting*) en op falende anticonceptie bij het vergeten van de pil, vooral bij vrouwen met obesitas.
  - Sommige recentere oestroprogestagene associaties bevatten geen ethinylestradiol, maar estradiol of estetrol; er zijn geen bewijzen dat deze oestrogenen minder metabole of cardiovasculaire ongewenste effecten veroorzaken.[22]
  - Bifasische preparaten kunnen gebruikt worden wanneer met een monofasisch preparaat bloedverlies optreedt in de eerste helft van de cyclus.[21]
  - Er zijn geen bewijzen dat trifasische preparaten een betere controle van de cyclus of minder

ongewenste effecten geven.[21]

- Ook bifasische en trifasische preparaten worden soms onderverdeeld in tweedegeneratie- en derdegeneratie-anticonceptiva, in functie van het progestageen.
- De anticonceptieve betrouwbaarheid van het sequentiële preparaat met estradiol en diënogest is niet groter dan deze van de andere oestroprogestagenen, en het trombo-embolisch risico met diënogest lijkt vergelijkbaar met dat van de derdegeneratie-progestagenen (*zie Folia de novembre 2021*).
- Het gebruik van een preparaat met "verlengd doseringsschema" (4 maanden ononderbroken) vermindert de frequentie van de menstruaties, maar veroorzaakt frequenter *spotting*[23] . De beschikbare specialiteit heeft geen meerwaarde ten opzichte van continu gebruik van een monofasisch preparaat van de tweede generatie, en is duurder. Suggesties over een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde doseringsschema's werden niet bevestigd in recentere observationele studies[24 25] .
- De vaste associatie van cyproteron en ethinylestradiol (*zie 5.4.5.*) heeft ook een anticonceptieve werking . Ze geeft vaker kans op ernstige ongewenste effecten. Daarom heeft ze in de SKP primair enkel matige tot ernstige acne als indicatie en is een informatiekaart voor patiënten voorzien als risicobeperkende maatregel (bron: FAGG)[26] .
- Voor de oestroprogestagene associaties voor vaginaal of transdermaal gebruik zijn de langetermijngegevens beperkt; het risico van veneuze trombo-embolie is waarschijnlijk vergelijkbaar met dit van de derdegeneratie-anticonceptiva.[27]

- Progestagenen
  - In de aangepaste dosering hebben de meeste progestagenen - behalve progesteron en dydrogesteron - een anticonceptief effect. Maar voor anticonceptie worden ze meestal gebruikt in associatie met een oestrogeen (*zie 6.2.1.*)
  - Orale progestageen-alleen anticonceptiva (voordien "minipil" genoemd) bevatten slechts zeer lage doses progestagenen. Bij correct gebruik is het risico van zwangerschap vergelijkbaar met andere hormonale anticonceptiva[28] . Het praktisch gebruik van orale progestagenen hangt af van de vorm (Zie rubriek dosering). Als ongewenst effect wordt voornamelijk onregelmatig bloedverlies (*spotting*) vermeld.[29]
  - Etonogestrel wordt als implantaat gebruikt voor anticonceptie. De anticonceptieve betrouwbaarheid gedurende de aanbevolen gebruiksduur (tot 3 jaar) is bij correcte plaatsing hoger dan deze van de oestroprogestagene associaties; onregelmatig bloedverlies (*spotting*) komt frequent voor.[27 28]
  - Medroxyprogesteron wordt intramusculair of subcutaan gebruikt als anticonceptivum (de "prikpil"); de anticonceptieve betrouwbaarheid is hoog maar ongewenste effecten zoals gewichtstoename en *spotting* zijn frequent. Een amenorroe die enkele maanden aanhoudt na het stopzetten van de behandeling is mogelijk.[27]
  - Progestageen-alleen anticonceptiva worden algemeen beschouwd als een goede keuze bij vrouwen met verhoogd risico van veneuze trombose. Met de prikpil is er mogelijk wel een licht verhoogd risico van veneuze trombo-embolie; de prikpil is bijgevolg minder geschikt bij vrouwen met een sterk verhoogd risico van veneuze trombose, zoals bijvoorbeeld vrouwen met voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie.[30]
  - Een progestageen-alleen is geschikt tijdens de periode van borstvoeding of bij vrouwen bij wie er een contra-indicatie is voor de oestroprogestagene associaties (zie *rubriek "zwangerschap en borstvoeding"*).[31]
  - Beperkte veiligheidsgegevens tonen geen causaal verband tussen het optreden van cardiovasculaire events[32 33] en het gebruik van orale progestageen-alleen anticonceptiva.
  - Recente observationele gegevens wijzen op een lichte verhoging van het risico op borstkanker bij huidig of recent gebruik van progestageen-alleen anticonceptiva (oraal, injecteerbaar, IUD).[34 35]
  - Met medroxyprogesteron injectie zou er een licht verhoogd (reversibel) risico van baarmoederhalskanker kunnen zijn[36] , maar dit moet worden bevestigd.
  - De amenorroe die frequent optreedt met progestageen-alleen anticonceptiva kan onnodige angst

voor zwangerschap geven bij de vrouw, maar kan ook de diagnose van een reële zwangerschap uitstellen.

- Koperhoudende of levonogrestel-bevattende intra-uteriene devices (IUD's) worden gebruikt voor anticonceptie[17] . De anticonceptieve betrouwbaarheid is minstens even hoog als deze van de oestroprogestagene associaties. De hoeveelheid levonorgestrel die de systemische circulatie bereikt, is zeer gering. IUD's worden ook gebruikt als noodanticonceptie[27] (offlabel voor het levonogrestel-bevattende IUD), *zie 6.2.4.*.
- Naast deze methoden kunnen ook condooms, pessaria of sterilisatie (van de man of de vrouw) overwogen worden als anticonceptie.[27]
- Bepaalde vormen van "natuurlijke anticonceptie" kunnen een alternatief zijn bij gemotiveerde koppels [*zie Folia december 2010*].
- Voor orale noodanticonceptie (urgentie-anticonceptie; *morning-afterpil*), *zie 6.2.4.*.

Interacties

- Sommige geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva verminderen, en zo leiden tot **pilfalen en ongeplande zwangerschap**. Bij het starten van een potentieel interagerend geneesmiddel, dient de voorschrijver rekening te houden met de anticonceptiemethode van de patiënte. Indien het interagerend geneesmiddel nodig is, moet de anticonceptiemethode van de patiënte worden herzien. In de *Folia november 2021* worden de interacties besproken die kunnen leiden tot falen van hormonale anticonceptie en noodanticonceptie, en worden aanbevelingen gegeven om de interactie te vermijden. Het gaat om:
  - **interacties met geneesmiddelen die de afbraak van het hormonale anticonceptivum en/of het noodanticonceptivum versnellen (enzyminductie)**: CYP3A4-enzyminductoren (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*, vooral bepaalde anti-epileptica, tuberculostatica en Sint-Janskruid), en ritonavir. Het enzym-inducerend effect kan tot 1 maand na stoppen van de enzyminductor aanhouden.
  - **interacties met geneesmiddelen die de resorptie van orale hormonale anticonceptiva en/of noodanticonceptiva verminderen**, bijvoorbeeld door het veroorzaken van hevige waterdunne diarree of braken.
  - **interacties tussen progestagenen en het noodanticonceptivum op basis van ulipristal**: *zie 6.2.4.*
- Antibiotica zijn niet enzyminducerend, met uitzondering van rifampicine en rifabutine (CYP3A4-inductoren, *zie Tabel Ic.*). De hypothese dat antibiotica de enterohepatische cyclus van oestroprogestagenen verstoren en zo hun resorptie verminderen, is verlaten. De meeste bronnen raden geen bijkomende anticonceptieve maatregelen aan bij behandeling met antibiotica (met uitzondering van rifampicine en rifabutine), tenzij de antibiotica leiden tot ernstig braken of hevige, waterdunne diarree.
- De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje), het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) en medroxyprogesteron i.m./s.c. (prikpil) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen.

6.2.1. Oestroprogestagenen voor anticonceptie

Plaatsbepaling

- *Zie 6.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anticonceptie.
- Bepaalde specialiteiten: behandeling van acne tussen de menarche en de menopauze, menorragie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (*zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Borstcarcinoom of andere hormoondependente tumoren, of antecedenten ervan.

- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of antecedenten ervan.
- Migraine met aura.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Voor bepaalde specialiteiten worden nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie en levertumoren als contra-indicaties vermeld in de SKP
- Chloormadinon en nomegestrol: meningeoom of voorgeschiedenis van een meningeoom.

Ongewenste effecten

- De meeste gegevens zijn afkomstig van retrospectieve studies, en er wordt dikwijls geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende toedieningswegen en de verschillende types (o.a. hoog of laag oestrogeengehalte).
- Gastro-intestinale stoornissen, chloasma, acne.
- Neiging tot depressie, prikkelbaarheid, libidovermindering, hoofdpijn, migraine.
- Water- en zoutretentie, gewichtstoename, mastodynie.
- Menstruele stoornissen (*spotting*, doorbraakbloedingen); amenorroe bij stoppen van de behandeling, die zelden meerdere maanden duurt.
- Reversibele verhoging van de bloeddruk, dyslipidemie, gestoorde glucosetolerantie.
- Verstoring van bepaalde testen van de schildklierfunctie en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, zonder klinische gevolgen.
- Cardiovasculaire events (cerebrovasculair accident, myocardinfarct): vooral met de oestroprogestagenen met hoog oestrogeengehalte, bij rooksters en bij vrouwen boven de 35 jaar.
- Diepe veneuze trombose: hoger risico met de associaties die een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest bevatten dan met levonogestrel of norgestimaat. De gegevens met de transdermale en vaginale toedieningsvormen tonen een gelijkaardig of hoger risico. Voor chloormadinon en nomegestrol blijft dit risico onduidelijk [*zie Folia januari 2018 en Folia december 2020*]. Een grootschalige observationele studie suggereert een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde of continue doseringsschema's vergeleken met het klassieke schema (21 dagen inname gevolgd door een week onderbreking). Suggesties over een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde doseringsschema's werden niet bevestigd in recentere observationele studies.
- Cholestase, icterus, benigne levertumoren. Zelden: maligne levertumoren.
- Kankerrisico: licht verhoogd risico van borstkanker en van cervixkanker (dat 5 à 10 jaar na stopzetten verdwenen is), en lichte verlaging van het risico van endometrium-, ovarium- en colonkanker.
- Vroegtijdig sluiten van de groeischijven bij het kind.
- Transdermale en vaginale toedieningsweg: ook lokale reacties.
- Drospirenon: ook hyperkaliëmie (antimineralocorticoïd effect).
- Chloormadinon en nomegestrol: meningeoom (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Zwangerschap is volgens de SKP een contra-indicatie: het wordt aanbevolen de behandeling te stoppen. Er zijn nochtans veel gegevens bij zwangere vrouwen die aan oestroprogestagenen zijn blootgesteld, en er werden geen misvormingen of foetale effecten vastgesteld die aan deze blootstelling kunnen worden toegeschreven.
  - **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**
- Borstvoeding
  - Het gebruik van oestroprogestagenen wordt afgeraden in de 3 tot 6 weken na de bevalling (zie

rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

- Borstvoeding is volgens de SKP een contra-indicatie: de lactatie kan nadelig beïnvloed worden door oestrogenen tijdens de eerste 6 weken. Oestrogenen gaan slechts in beperkte mate over in de moedermelk.
- Anticonceptiva met alleen progestagenen kunnen al eerder gebruikt worden, deze middelen hebben geen effect op de borstvoeding of het risico op trombose.

Interacties

- *Zie rubriek "Interacties" in 6.2.* in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. *Zie Folia november 2021* voor details en voor aanbevelingen om de interactie te vermijden.
- Verhoogd trombo-embolisch risico bij gelijktijdig gebruik van een NSAID en een oestroprogestagene associatie, in het bijzonder bij combinaties met een hoog trombo-embolisch risico [*zie Folia augustus 2026*].
- De oestrogenen en de progestagenen zijn substraten van CYP3A4. **CYP3A4-inductoren** (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) kunnen de betrouwbaarheid van oestroprogestatieve associaties (oraal, transdermaal, vaginaal) verminderen, en doorbraakbloedingen (*spotting*) veroorzaken: *zie ook rubriek "Interacties" in 6.2. en Folia november 2021*. Het oestrogeen estetrol wordt niet gemetaboliseerd door CYP3A4, maar wel door glucuronidering. Omdat sommige CYP3A4-inductoren ook inductoren van de glucuronidering zijn, en bij gebrek aan in vivo studies, worden voor estetrol op dit ogenblik dezelfde interacties aangenomen als voor de oestrogenen in het algemeen.
- Een invloed van orale anticonceptiva op de farmacokinetiek van allerlei andere geneesmiddelen werd beschreven, maar is niet goed gedocumenteerd, tenzij voor de daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine, waarbij niet-hormonale anticonceptie te verkiezen is.
- Orale oestrogenen kunnen de vrije thyroxineconcentratie in het bloed verlagen, waardoor het nodig kan zijn om de dosis levothyroxine te verhogen. Een controle van de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen is aangewezen.
- Associaties met glecaprevir en met voxilaprevir + ethinylestradiol: groter risico op een verhoging van het alanine aminotransferase (ALAT). Deze interactie kan in theorie worden geëxtrapoleerd naar anticonceptieve combinatiepreparaten die estradiol bevatten.

Bijzondere voorzorgen

- Roken: vrouwen moeten geadviseerd worden om niet te roken als ze een combinatiepreparaat wensen te gebruiken. Vrouwen ouder dan 35 jaar die blijven roken, moeten sterk worden aangeraden om een andere anticonceptiemethode te gebruiken.
- Voorzichtigheid is ook geboden bij gestoorde leverfunctie, prolactinoom of een aan cholestase gerelateerde pruritus.
- Het gebruik van oestroprogestatieve associaties wordt afgeraden tot zes weken postpartum vanwege het risico op trombo-embolie.
- Voorzichtigheid is geboden in geval van diabetes, hypertensie of antecedenten van zwangerschapshypertensie. Wanneer hyperglykemie of bloeddrukverhoging optreedt bij het instellen van de behandeling met een oestroprogestagene associatie, dient een andere methode van anticonceptie te worden overwogen.
- Anticonceptiva moeten gestopt worden 4 weken voor een electieve ingreep die een risico van trombo-embolie met zich meebrengt; bij niet tijdig onderbreken kunnen maatregelen ter preventie van trombo-embolie aangewezen zijn, zoals toediening van een heparine met laag moleculair gewicht. Ook bij langdurige immobilisatie van de onderste ledematen worden de oestroprogestagene anticonceptiva best gestopt.
- Bij optreden van abnormale bloedingen moet een organische oorzaak, bv. maligniteit, uitgesloten worden.
- Het beleid bij het vergeten van de pil hangt af van het tijdstip van de cyclus, het aantal gemiste pillen en

of er onbeschermd seksueel contact is geweest binnen de dagen vóór het vergeten van de pil (*zie Tabel 6a* hieronder). Voor het kiezen van noodanticonceptie, zie *6.2.4.*.

- Inname van het anticonceptivum telkens op hetzelfde tijdstip van de dag is, zeker voor de preparaten die slechts lage doses ethinylestradiol bevatten, aan te bevelen.
- Orale anticonceptiva zijn mogelijk iets minder betrouwbaar bij ernstige diarree en braken.
- Bij vrouwen die meer dan 90 kg wegen, kan de pleister minder werkzaam zijn.
- Volgens sommige bronnen worden orale anticonceptiva best vermeden na bariatrische chirurgie.

Posologie

- Voor een onmiddellijke effectieve anticonceptie wordt de eerste tablet van de eerste behandelingscyclus meestal ingenomen op de eerste dag van de menstruatie. Indien gestart wordt in de loop van de cyclus, is bijkomende anticonceptie nodig gedurende de eerste 7 dagen [*zie Folia juli 2010*]. Nadien wordt het anticonceptivum dagelijks ingenomen gedurende 21 dagen (of 22 dagen voor het bifasisch preparaat). Na een onderbreking van maximaal 7 dagen wordt een nieuwe cyclus van 21 of 22 dagen gestart, zonder rekening te houden met het ogenblik van het optreden van de menstruatie. Bij dergelijke strikte inname die vooral is aangewezen voor de laaggedoseerde associaties, is anticonceptieve betrouwbaarheid gewoonlijk verzekerd vanaf de eerste behandelingscyclus. Sommige preparaten bevatten 28 tabletten per blister, of 91 tabletten voor het preparaat met verlengd doseringsschema; voor deze preparaten is er geen onderbreking tussen de behandelingscycli, maar de volgorde van inname moet strikt worden nageleefd.
- De monofasische pil, de transdermale systemen en de vaginale ring mogen gedurende meerdere cycli continu worden gebruikt, wat nuttig kan zijn bij vrouwen die last hebben van menstruele ongemakken zoals dysmenorroe of premenstruele migraine.

Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd of gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd of gender.
- *Zie Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.*

Tabel 6a Adviezen bij het vergeten* van de (monofasische) anticonceptiepil[37]

Direct na het hormonenvrije interval (dag 1)	> 24 uur te laat (1ste pil vergeten)	• de vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk, ook al betekent dit dat de vrouw 2 pillen op een dag, of tegelijk, inneemt. • aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen • noodanticonceptie: • indien seksueel contact minder dan 72 uur geleden: levonorgestrel

		(nadien meteen de pil terug innemen) • indien seksueel contact meer dan 72 uur geleden plaatsvond (maar niet langer dan 5 dagen geleden): IUD (of eventueel ulipristal)
Eender welk moment (behalve dag 1))	1 vergeten pil (behalve de allereerste pil van de strip)	• de vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk, ook al betekent dit dat de vrouw 2 pillen op een dag, of tegelijk, inneemt. • geen aanvullende maatregelen
Week 1	⩾ 2 vergeten pillen	• laatst vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk, ook al betekent dit dat de vrouw 2 pillen op een dag, of tegelijk, inneemt. • aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen • noodanticonceptie:** • indien seksueel contact minder dan 72 uur geleden plaatsvond: levonorgestrel (nadien meteen de pil terug innemen) • indien seksueel contact meer dan 72 uur geleden plaatsvond (maar niet langer dan 5 dagen geleden): IUD (of eventueel ulipristal)
Week 2	⩾ 2 vergeten pillen	• laatst vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk, ook al betekent dit dat de vrouw 2 pillen op een dag, of tegelijk, inneemt. • aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen

		correct is ingenomen • noodanticonceptie: niet nodig
Week 3 (geldt ook voor monofasische preparaten die continu worden gebruikt sinds minstens 3 weken)	⩾ 2 vergeten pillen	• laatst vergeten pil alsnog innemen, , ook al betekent dit dat de vrouw 2 pillen op een dag, of tegelijk, inneemt, strip afmaken en doorgaan met volgende strip zonder stopweek • noodanticonceptie: niet nodig of • de stopweek starten vanaf de eerste dag waarop de pil vergeten werd

*Dit geldt pas als de pil meer dan 12 uur te laat ingenomen is (24 uur als het gaat om het vergeten van de 1ste pil van de strip).
**Indien het seksueel contact ⩽ 3 dagen (72 uur) geleden plaatsvond: levonorgestrel 1,5 mg. Indien het seksueel contact > 3 dagen en ⩽ 5 dagen geleden plaatsvond: IUD (ulipristal mogelijk minder werkzaam, *zie Plaatsbepaling 6.2.4.*).
Bij braken binnen de 3 uur na inname van levonorgestrel, tablet opnieuw innemen. Voor meer informatie over noodanticonceptie, *zie Plaatsbepaling 6.2.4.*

6.2.1.1. Orale oestroprogestagenen voor anticonceptie

6.2.1.2. Transdermale oestroprogestagenen voor anticonceptie

6.2.1.3. Vaginale oestroprogestagenen voor anticonceptie

6.2.2. Progestagenen voor anticonceptie

Plaatsbepaling

- *Zie 6.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anticonceptie.
- Medroxyprogesteron: ook in de oncologie (*zie 6.6.*).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (*zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Borstkanker of gynaecologische kanker, of antecedenten ervan (tenzij in het kader van behandeling).
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Ernstig arterieel lijden.
- Actieve veneuze trombo-embolie.
- Ernstige leverinsufficiëntie; voor sommige specialiteiten ook levertumoren (SKP).
- Drospirenon: ook ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, acne, alopecie, hirsutisme, rash, urticaria, water- en zoutretentie, gewichtstoename, ovariële cysten, mastodynie.
- Libidovermindering, hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, neiging tot depressie, slaapstoornissen.
- Menstruele stoornissen: vaak onregelmatig bloedverlies (*spotting*); langdurige amenorroe na stoppen van de behandeling, meer frequent met de inspuitbare retardvormen, implantaten of bij continue toediening; dysmenorroe.
- Dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie: het klinisch belang hiervan staat niet vast.
- Zelden: leverfunctiestoornissen, cholestatische icterus.
- Medroxyprogesteron: ook reversibele daling van de botdensiteit bij langdurig gebruik; subcutane injectie: lokale reacties.
- Implantaat op basis van etonogestrel: amenorroe bij ongeveer 20% van de gebruiksters, mogelijk migratie van het implantaat (in zeldzame gevallen in de longslagader), moeilijkheden bij het verwijderen van het implantaat (risico op letsels).
- Drospirenon: ook hyperkaliëmie (antimineralocorticoïd effect).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norgestrel) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

Interacties

- Zie *rubriek "Interacties" in 6.2.* in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. *Zie Folia november 2021* voor details en voor aanbevelingen om de interactie te vermijden.
- De progestagenen zijn substraten van CYP3A4. CYP3A4-inductoren (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) kunnen de betrouwbaarheid van progestageen-alleen anticonceptiva verminderen (orale vorm en implantaat) en doorbraakbloedingen (spotting) veroorzaken. De anticonceptieve betrouwbaarheid van medroxyprogesteron injectie (prikpil) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen. Zie ook *rubriek "Interacties" in 6.2. en Folia november 2021*.
- Progesteron is een substraat van CYP2C19.
- Minder betrouwbaar worden van het anticonceptieve effect van de progestageen-minipil is gesuggereerd bij gebruik van isotretinoïne.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig bij leveraandoeningen en bij hypertensie.
- Voorzichtig bij associatie met oestrogenen bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom.
- De veiligheid na borstkanker is niet bewezen.
- Voorzichtig bij antecedenten van idiopathische geelzucht of ernstige pruritus tijdens de zwangerschap.
- Medroxyprogesteron: afgeraden bij patiënten met meerdere risicofactoren of met een cardiovasculaire voorgeschiedenis.
- Het beleid bij het vergeten van de pil hangt af van het gebruikte type progestageen en van of er al dan niet seksueel contact is geweest de voorgaande dagen (*zie Tabel 6b* hieronder). Voor het kiezen van de noodanticonceptie, *zie 6.2.4.*.

Posologie

- De specialiteit op basis van desogestrel dient zonder onderbreking vanaf de eerste dag van de cyclus genomen te worden. Ook de specialiteit op basis van drospirenon moet zonder onderbreking worden genomen, maar bevat vier placebopillen aan het einde van de cyclus (24+4). Het progestageen moet elke dag rond hetzelfde uur ingenomen worden.

Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een "speciale tegemoetkoming" is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor "verhoogde tegemoetkoming", ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze "speciale tegemoetkoming" voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor "verhoogde tegemoetkoming", ongeacht hun leeftijd en gender.
- *Zie Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.*

Tabel 6b Adviezen bij het vergeten van de progestageenpil[36 38]

	Desogestrel	Drospirenon
Wanneer wordt een pil beschouwd als vergeten ?	>12 uur te laat (>36 uur na de laatste inname)	>24 uur te laat (>48 uur na de laatste inname)
Wat moet men doen ?	De vergeten pil zo snel mogelijk innemen De volgende pil op het voorziene moment innemen (ook al betekent dit dat er 2 pillen op dezelfde dag worden ingenomen) Een barrièremethode gebruiken **tot 48 uur** nadat de pil opnieuw correct werd ingenomen	De vergeten pil zo snel mogelijk innemen De volgende pil op het voorziene moment innemen (ook al betekent dit dat er 2 pillen op dezelfde dag worden ingenomen) Een barrièremethode gebruiken **tot 7 dagen** nadat de pil opnieuw correct werd genomen Werd de pil vergeten tijdens de laatste 7 dagen met een actieve pil, dan de placebopillen niet nemen en starten met de volgende strip
Is noodanticonceptie vereist? ?	Te overwegen indien er onbeschermd seksueel contact was tussen de 1e vergeten pil en 48 uur nadat de pil opnieuw correct werd ingenomen	Te overwegen indien • er onbeschermd seksueel contact was tussen de 1e vergeten pil en 7 dagen nadat de pil opnieuw correct werd ingenomen • de pil werd vergeten tussen dag 1 en 7 na de inname van placebopillen, en er onbeschermd seksueel contact was terwijl de placebopillen werden ingenomen.

6.2.2.1. Orale progestagenen voor anticonceptie (“minipil”)

6.2.2.2. Subcutane progestagenen voor anticonceptie (“prikpil”)

6.2.2.3. Intramusculaire progestagenen voor anticonceptie (“prikpil”)

6.2.2.4. Implantaat

6.2.3. Intra-uteriene devices (IUD)

Plaatsbepaling

- *Zie 6.2.*
- IUD's voorkomen innesteling van de bevruchte eicel door een ontstekingsreactie in het endometrium. Koper verhoogt de betrouwbaarheid door de ontstekingsreactie te versterken en een cytotoxisch effect op de zaadcellen uit te oefenen. De werkingsduur varieert met het koperoppervlak. Het koperoppervlak zit meestal vervat in de merknaam.
- Het levonorgestrel-IUD voorkomt innesteling van de bevruchte eicel en zorgt voor endometriumatrofie, remming van migratie van sperma en verdikking van cervixslijm, waardoor het ondoordringbaar wordt voor spermatozoa.
- IUD's kunnen ook worden geplaatst bij adolescenten en nullipara.[39]
- IUD's worden beschouwd als een veilige keuze bij vrouwen met een verhoogd risico op veneuze trombose.[40]
- IUD's zijn ook de meest doeltreffende methoden van noodanticonceptie[41] (offlabel gebruik voor het IUD met levonorgestrel) (*zie 6.2.4.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Koperhoudend IUD
  - Anticonceptie.
  - Noodanticonceptie binnen de 5 dagen na onbeschermd seksueel contact (*zie 6.2.4.*).
- Levonorgestrel-bevattend IUD
  - Anticonceptie.
  - Idiopathische menorragie.
  - Bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutietherapie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gynaecologische infectie, afwijking of tumor; onverklaarde vaginale bloeding.
- Levonorgestrel-bevattend IUD: ook borstkanker of antecedenten ervan; leverinsufficiëntie, levertumoren en acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

- Vasovagale reactie bij insertie.
- Lokale complicaties in de weken na plaatsing, zoals expulsie, infectie, zelden perforatie.
- Verhoogd risico van ectopische zwangerschap indien de vrouw zwanger raakt met een IUD in situ.
- Koperhoudend IUD: hevigere, langdurigere en pijnlijkere menstruaties (vooral bij de eerste drie cycli).
- Levonorgestrel-bevattend IUD
  - Duidelijke vermindering tot uitblijven van de menstruele bloedingen (amenorroe bij tot 30% van de gebruiksters), onregelmatige cycli, langdurig bloedverlies en *spotting* (vooral tijdens de eerste drie cycli), ovariumcysten (soms symptomatisch).

- Systemische hormonale effecten (o.a. depressieve stemming, hoofdpijn, acne, gewichtstoename en mastodynie).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (bv. levonorgestrel in IUD) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke fœtus.**

Interacties

- De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje) en het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen zie ook *rubriek Interacties" in 6.2.* en *Folia november 2021*.

Bijzondere voorzorgen

- Screenen op *Chlamydia* en gonokokken bij vrouwen met een verhoogd risico van seksueel overdraagbare infectie (SOI), o.a. < 25 jaar, voorgeschiedenis van SOI, meerdere partners.
- Vrouwen informeren over de symptomen van infectie of van ectopische zwangerschap.
- Het risico van expulsie lijkt niet verhoogd met menstruatiecups en tampons.

Note

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een "speciale tegemoetkoming" is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor "verhoogde tegemoetkoming", ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze "speciale tegemoetkoming" voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor "verhoogde tegemoetkoming", ongeacht hun leeftijd en gender.
- *Zie Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.*

6.2.3.1. Koperhoudend IUD ("koperspiraaltje")

6.2.3.2. Levonorgestrel-bevattend IUD ("hormoonspiraaltje")

6.2.4. Noodanticonceptie

Plaatsbepaling

- *Zie Tabel 6a in 6.2.1.* en *Tabel 6b in 6.2.2.*
- Het koperhoudende intra-uteriene device (IUD, koperspiraaltje) is de meest doeltreffende methode voor noodanticonceptie (syn. urgentie-anticonceptie), zeker als het onbeschermd seksueel contact tijdens of na de ovulatie heeft plaatsgevonden. Het kan tot 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact geplaatst worden.[27] Het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) kan gebruikt worden (offlabel), maar er is minder gebruikservaring dan met het koperspiraaltje.
- Levonorgestrel en ulipristal in een enkele dosis worden gebruikt als orale hormonale noodanticonceptie. Levonorgestrel is een progestageen en ulipristal is een selectieve progestageenreceptor-modulator.[27] Ze vertragen de ovulatie door onderdrukking van de LH-piek (luteïniserend hormoon). Hun werkzaamheid werd enkel aangetoond bij inname voorafgaand aan de ovulatie.[42] [43] . Hoe vroeger de hormonale noodanticonceptie wordt ingenomen, hoe lager het risico van zwangerschap is. Levonorgestrel moet binnen 72 uur en ulipristal mag tot 5 dagen na het onbeschermd seksueel contact worden ingenomen.
- Voor adviezen over het gebruik van noodanticonceptie bij het vergeten van de oestroprogestatieve pil,

Tabel 6a in 6.2.1.. Noodanticonceptie is niet nodig als er slechts 1 pil vergeten werd (behalve als het gaat om de allereerste pil van de strip) of als er 2 tot 7 pillen vergeten werden in week 2 of 3 van de strip.

- Voor adviezen over het gebruik van noodanticonceptie bij het vergeten van de pil op basis van progestageen alleen, *zie Tabel 6b in 6.2.2.*
- Keuze van de noodanticonceptie (zie ook organigram "Keuze van de noodanticonceptie"): het koperspiraaltje of het hormoonspiraaltje (offlabel) heeft de grootste werkzaamheid (*zie richtlijnen noodanticonceptie in België*).[27] Wanneer een spiraaltje niet wenselijk of mogelijk is:
  - bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie nemen, indien het onbeschermd seksueel contact plaatsvond:
    - minder dan 72 uur geleden: levonorgestrel. Alternatief: ulipristal.
    - meer dan 72 uur (en < 5 dagen) geleden: ulipristal.
  - bij vrouwen die reeds hormonale anticonceptie nemen (oestroprogestatieve associatie of progestageen-alleen pil), is er mogelijke competitie tussen het progestageen en ulipristal. Daarom:
    - binnen de 72 uur na onbeschermd seksueel contact: levonorgestrel. Ulipristal is een "terugvaloptie";
    - 72 uur tot 5 dagen na onbeschermd seksueel contact: ulipristal is een "terugvaloptie".
- Hormonale anticonceptie met voldoende betrouwbaarheid kan worden hervat of gestart
  - direct na inname van levonorgestrel, ongeacht of tevoren reeds hormonale anticonceptie werd gebruikt of van het type hormonale anticonceptie.
  - direct na inname van ulipristal wanneer een oestroprogestageen anticonceptivum werd gebruikt, tenzij het gebruik gedurende langer dan 7 dagen werd onderbroken (zie hieronder).
  - 5 dagen na inname van ulipristal als de vrouw een progestageen-alleen pil ("minipil") nam of als het gebruik van een oestroprogestageen anticonceptivum gedurende langer dan 7 dagen onderbroken werd. Ook wanneer de vrouw geen hormonale anticonceptie gebruikte, moet na inname van ulipristal 5 dagen gewacht worden alvorens hormonale anticonceptie te starten.
- Wanneer noodanticonceptie nodig is, moet steeds aanvullend een condoom gebruikt worden tot de pil 7 achtereenvolgende dagen werd ingenomen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Levonorgestrel: noodanticonceptie binnen de 72 uur na onbeschermd seksueel contact.
- Ulipristal: noodanticonceptie binnen de 120 uur (5 dagen) na onbeschermd seksueel contact.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (*zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

Ongewenste effecten

- Levonorgestrel: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, menstruele stoornissen: onregelmatig bloedverlies (*spotting*).
- Ulipristal: hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, abdominale pijn, gastro-intestinale stoornissen, menstruele stoornissen, mastodynie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap is een contra-indicatie.**
- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen zoals levonorgestrel, kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

Interacties

- Zie *rubriek "Interacties" in 6.2.* in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje) en het levonorgestrel

bevattend IUD (hormoonspiraaltje) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen.
- Ulipristal en levonorgestrel zijn substraten van CYP3A4. CYP3A4-inductoren (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) kunnen de betrouwbaarheid van ulipristal en levonorgestrel verminderen: zie ook *rubriek "Interacties" in 6.2. en Folia november 2021*.
- Er is mogelijke competitie (antagonisme) tussen progestagenen en ulipristal ter hoogte van de receptor. Progestagenen zouden dus de werkzaamheid van ulipristal kunnen verminderen. Daarom is ulipristal geen eerste keuze als noodanticonceptie bij vrouwen die een progestageenbevattende anticonceptiepil nemen (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*, keuze van de noodanticonceptie).

Bijzondere voorzorgen

- Ulipristal wordt niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma die worden behandeld met orale glucocorticoïden.
- Beperkte gegevens wijzen erop dat levonorgestrel en ulipristal minder werkzaam zijn bij vrouwen met obesitas, ten opzichte van vrouwen zonder obesitas [*zie Folia september 2019*].[44] Er is geen studie die bewijst dat het verdubbelen van de dosis de anticonceptieve werkzaamheid vergroot.[45] Sommige richtlijnen raden echter aan om bij vrouwen met overgewicht de dosis levonorgestrel te verdubbelen of ulipristal te geven (als het plaatsen van een spiraaltje niet mogelijk is).[44 46]
- Volgens sommige aanbevelingen is orale noodanticonceptie mogelijk minder effectief bij vrouwen die bariatrische chirurgie hebben ondergaan.[47]

Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een "speciale tegemoetkoming" is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor "verhoogde tegemoetkoming", ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze "speciale tegemoetkoming" voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor "verhoogde tegemoetkoming", ongeacht hun leeftijd en gender.
- *Zie Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.*

6.3. (Peri)menopauze en hormonale substitutie

In dit hoofdstuk worden besproken:
- de oestrogenen
- de oestroprogestagene associaties
- tibolon
- de associatie estradiol + cyproteron
- de associatie geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen
- prasteron
- middelen op basis van planten.

Plaatsbepaling

- Hormoontherapie (oestrogeen als monopreparaat en oestroprogestatieve combinatiepreparaten) (*zie ook Folia januari 2025*).
  - Vasomotorische symptomen
    - Oestrogeen (oraal of transdermaal) is de meest werkzame behandeling van ernstige vasomotorische symptomen.[48]
    - Oestrogeentherapie die perimenopauzaal gestart is en beperkt wordt tot de periode van de

menopauzale klachten, lijkt veilig te zijn (*zie Folia november 2020*).

- Urogenitale symptomen
  - Wanneer atrofie van de slijmvliezen de enige reden tot behandeling is, is een lubricerende (niet-hormonale) gel een veilige en werkzame behandeling. Bij onvoldoende effect werd de werkzaamheid van lokaal estriol of van een lage dosis systemisch oestrogeen of estriol (biologisch minder actief oestrogeen) aangetoond.[48] De eventuele effecten van vaginale oestrogenen op langere termijn zijn niet bekend.[49]
- Psychologische en cognitieve symptomen
  - Het bewijs van de werkzaamheid van systemische hormoontherapie op deze symptomen is beperkt.
  - Oestrogeen heeft mogelijk een gunstig effect op depressieve symptomen die in verband worden gebracht met de (peri)menopauze, maar dit is geen indicatie voor het gebruik van hormoontherapie wanneer er geen sprake is van vasomotorische symptomen.
  - Bij ernstige depressie of een voorgeschiedenis van depressie of depressieve symptomen tijdens de perimenopauze is hormoontherapie niet geïndiceerd en zijn psychologische ondersteuning en eventueel een antidepressivum nodig.
- Preventie van postmenopauzale osteoporose
  - Een behandeling met systemisch oestrogeen vermindert het risico op postmenopauzaal botverlies en het risico op fracturen reeds na minder dan een jaar.[50 51]
  - Volgens sommige richtlijnen kan een behandeling met oestrogeen worden gestart bij vrouwen jonger dan 60 jaar met een risico op osteoporose, rekening houdend met de eventuele contra-indicaties en de risico's die gepaard gaan met het gebruik van oestrogeen. De richtlijnen verduidelijken dat andere behandelingen van osteoporose een betere risico-batenverhouding hebben (*zie Folia januari 2025* en *Folia november 2020*).[52]
- Risico op trombo-embolie
  - Oraal oestrogeen (alleen of geassocieerd met een progestageen) verhoogt het risico op trombo-embolie, vooral tijdens het 1e jaar van de behandeling. Transdermaal oestrogeen verhoogt dit risico niet.
- Cardiovasculair risico
  - CVA: oraal oestrogeen (alleen of geassocieerd met een progestageen) verhoogt het risico op CVA, maar dat geldt niet voor transdermaal oestrogeen.
  - Coronair lijden: oestrogeen alleen of geassocieerd met een progestageen lijkt het risico op infarctus niet te vergroten.
- Borstkanker
  - Een behandeling met oestrogeen die gestart wordt tijdens de perimenopauze en beperkt wordt in de tijd, lijkt het risico niet te vergroten (*zie Folia november 2020*).
    - De gegevens over oestrogeen alleen zijn tegenstrijdig. Het lijkt geen of zeer weinig effect te hebben op het risico op borstkanker.
    - Oestroprogestagene associaties zorgen al na 5 jaar voor een lichte verhoging van het risico op borstkanker. Dat risico neemt af nadat het gebruik wordt gestopt, maar kan tot 10 jaar aanhouden (*zie ook Folia februari 2021*).
- Endometriumkanker
  - Systemisch oestrogeen alleen (oraal en transdermaal) verhoogt het risico op endometriumkanker bij vrouwen met een aanwezige uterus.
  - Bij vrouwen met een aanwezige uterus beperkt het associëren van een progestageen met het oestrogeen gedurende minstens 12 dagen per maand dit risico.
- Ovariumkanker
  - Een behandeling met oestrogeen, alleen of geassocieerd met een progestageen, verhoogt het risico op ovariumkanker al na minder dan 5 jaar.
- Colorectale kanker

    - Een behandeling met oestrogeen, alleen of geassocieerd met een progestageen, lijkt het risico op colorectale kanker licht te verlagen.
  - Dementie
    - Geen enkele gerandomiseerde studie heeft bewijs gevonden voor een beschermend effect van hormoontherapie tegen het risico op dementie.
    - De resultaten van observationele studies zijn tegenstrijdig.
- Fyto-oestrogenen
  - Fyto-oestrogenen zijn plantaardige stoffen die zich binden aan de oestrogeenreceptoren. In soja (*Glycine max*) gaat het voornamelijk over isoflavonen. De veiligheid op lange termijn van fyto-oestrogenen is niet bekend, zeker niet bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker.[53] Er is geen effect op de botdensiteit.[54] Er zijn geen fyto-oestrogenen meer als geneesmiddel beschikbaar op de markt, maar veel voedingssupplementen.
- Tibolon (*zie 6.3.3.*) heeft als indicaties hormoonsuppletietherapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen en preventie van postmenopauzale osteoporose (SKP). Voor de behandeling van de vasomotorische symptomen is tibolon minder effectief dan de oestroprogestagene associaties, maar er treden minder onregelmatige bloedingen op. Gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn beperkt. De risico-batenverhouding voor de preventie van postmenopauzale osteoporose is negatief wegens een risico op CVA (*zie 6.3.3.*).[55]
- Prasteron (*zie 6.3.4.*) heeft als indicatie de behandeling van urogenitale symptomen van de menopauze (SKP). Wat dyspareunie betreft is de klinische winst bescheiden en kunnen androgene ongewenste effecten optreden. Gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn beperkt.[55]
- De associatie van oestrogenen + bazedoxifeen (*zie 6.3.5.*) heeft als indicatie in de SKP de behandeling van symptomen te wijten aan oestrogeentekort bij postmenopauzale vrouwen met baarmoeder bij wie de associatie van progestagenen aan oestrogenen niet geschikt is (bv. vrouwen met dens borstweefsel en bijgevolg een verhoogd risico van borstkanker). De juiste plaats van deze associatie is niet duidelijk omwille van een gebrek aan beschikbare gegevens en gezien de onzekerheden in verband met de risico-batenverhouding.[56]
- Fezolinetant is meer efficiënt dan placebo in het in beperkte mate verminderen van de intensiteit en frequentie van opvliegers tijdens de menopauze. De klinische relevantie van dit beperkt effect is nog onduidelijk. Er is geen evaluatie van het effect op andere symptomen tijdens de menopauze. Er zijn momenteel geen vergelijkende studies tussen fezolinetant en hormoonsubstitutiebehandeling, waardoor een directe vergelijking van hun werkzaamheid niet mogelijk is.

6.3.1. Oestrogenen in de menopauze

Plaatsbepaling

- *Zie 6.3.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Oraal en transdermaal
  - Hormonale behandeling van de symptomen van de menopauze.
  - Estradiol: (bepaalde specialiteiten) ook preventie van postmenopauzale osteoporose bij een verhoogd risico op fracturen.
  - Estriol: ook perioperatief en diagnostisch gebruik.
- Vaginaal
  - Behandeling van de symptomen van vaginale atrofie tijdens de perimenopauze.
  - Bepaalde specialiteiten: ook perioperatief en diagnostisch gebruik.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap**.

- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Borstcarcinoom of andere hormoondependente tumoren, of antecedenten ervan.
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

- Orale toediening
  - Gastro-intestinale stoornissen, gewichtstoename, mastodynie, premenstrueel syndroom, water- en zoutretentie, chloasma en rash, krampen in de onderste ledematen.
  - Libidoverandering, hoofdpijn, migraine, duizeligheid, stemmingsstoornissen en depressie.
  - *Spotting*, dysmenorroe, candida-vaginitis.
  - Gestoorde glucosetolerantie.
  - Endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumkanker, vooral wanneer geen progestageen aan het oestrogeen is toegevoegd; over een verhoogd risico van borstkanker met oestrogeen-alleen zijn de gegevens tegenstrijdig (*zie Folia november 2019*, *Folia februari 2020 en Folia november 2020*).
  - Veneuze trombo-embolie, CVA.
  - Borstkanker: tegenstrijdige gegevens. Het effect lijkt klein of onbestaand.
  - Ovariumkanker.
  - Cholestatische icterus.
- Transdermale toediening
  - Vergelijkbare ongewenste effecten als bij orale toediening, behalve voor het risico op trombo-embolie of CVA, dat niet groter lijkt te worden bij transdermale toediening.
  - Ook lokale irritatie, allergische reacties.
- Vaginale toediening
  - Het risico op systemische ongewenste effecten is kleiner bij vaginale toediening.
  - Ook lokale irritatie, allergische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Oudere patiënten

- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Orale oestrogenen kunnen de vrije thyroxineconcentratie in het bloed verlagen, waardoor het nodig kan zijn om de dosis levothyroxine te verhogen. Controleer daarom de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen.
- De oestrogenen zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Endometriumcarcinoom
  - Bij gebruik van *systemische* oestrogenen als substitutie dient, indien de uterus nog ter plaatse is, een progestageen te worden geassocieerd om de verhoging van het risico van endometriumhyperplasie en -carcinoom door het oestrogeen tegen te gaan. Het progestageen dient per maand minstens 12 opeenvolgende dagen te worden toegediend, maar het kan ook continu aan lagere doses worden gegeven.

- De beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op endometriumkanker bij gebruik van *vaginaal toegediende* oestrogenen[57], maar we beschikken niet over gegevens op lange termijn.[58]
- Wegens het hogere risico van veneuze trombo-embolie wordt de behandeling met oestrogenen best onderbroken een maand vóór electieve chirurgie en bij immobilisatie.
- Opgelet voor accidentele blootstelling van de spray of gel aan kinderen. Er zijn meldingen van optreden van (reversibele) borstontwikkeling en vervroegde seksuele ontwikkeling bij kinderen na blootstelling aan een spray of gel met oestrogenen, bijvoorbeeld door contact met de huid waarop de spray of gel is aangebracht. Indien iemand toch onbedoeld in contact gekomen is, raadt de SKP aan om dit zo snel mogelijk te verwijderen met water en zeep.

Posologie

- De gemiddelde onderhoudsdosis voor substitutietherapie wordt gegeven.

6.3.1.1. Oestrogenen voor orale toediening

6.3.1.2. Oestrogenen voor transdermale toediening

6.3.1.3. Oestrogenen voor vaginale toediening

6.3.2. Oestroprogestagene associaties in de menopauze

De associatie van estradiol + levonorgestrel voor transdermale toediening is niet meer gecommercialiseerd sinds februari 2025.

Plaatsbepaling

- *Zie 6.3.*
- De oestroprogestagene associaties voor hormonale substitutie worden oraal toegediend. De samenstelling van deze associaties is niet geschikt voor ovulatie-onderdrukking en ze zijn niet bruikbaar als anticonceptiva.
- Voor sommige preparaten is er een onderbreking tussen de behandelingscycli, andere preparaten moeten continu genomen worden.
- Continue inname gaan dikwijls gepaard met onregelmatige doorbraakbloedingen (*spotting*)[59] , vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en bij vrouwen die recent menopauzaal zijn.
- Met de sequentiële associaties (bv. 28 dagen oestrogeen, met toevoeging van een progestageen gedurende de laatste 14 dagen) is er meestal een maandelijkse onttrekkingsbloeding.[20]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hormonale behandeling van postmenopauzale symptomen bij vrouwen met een intacte uterus.
- Bepaalde specialiteiten: ook preventie van postmenopauzale osteoporose bij een verhoogd risico op fracturen.

Contra-indicaties

- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Borstcarcinoom of andere hormoonafhankelijke tumoren, of antecedenten ervan.
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).
- Coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of antecedenten ervan.
- Migraine met aura.
- Estradiol + drospirenon: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, gewichtstoename, water- en zoutretentie, rash, krampen in de onderste ledematen.
- Libidoverandering, hoofdpijn, migraine, duizeligheid, stemmingsstoornissen en depressie.
- *Spotting*, candida-vaginitis.
- Gestoorde glucosetolerantie.
- Reversibele verhoging van de bloeddruk.
- Cerebrovasculair accident: licht verhoogd risico, toenemend bij oudere leeftijd, bij orale toediening van de oestrogenen.
- Veneuze trombo-embolie.
- Cholestatische icterus. Benigne levertumoren, zelden maligne levertumoren.
- Borst- en ovariumkanker: licht verhoogd risico.
- Endometriumkanker: lichte verhoging van het risico is mogelijk met de sequentiële schema's (met een pauze die leidt tot een onttrekkingsbloeding, maar het risico is kleiner dan met oestrogenen alleen.
- Verstoring van bepaalde testen van de schildklierfunctie en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, zonder klinische gevolgen.
- Transdermale toedieningsweg: ook lokale irritatie, allergische reacties.
- Drospirenon: ook hyperkaliëmie (antimineralocorticoïd effect).

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- De oestrogenen zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Orale oestrogenen kunnen de vrije thyroxineconcentratie in het bloed verlagen, waardoor het nodig kan zijn om de dosis levothyroxine te verhogen. Een controle van de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen is aangewezen.

6.3.2.1. Oestroprogestagenen voor orale toediening

6.3.2.2. Oestroprogestagenen voor transdermale toediening

6.3.3. Tibolon

Tibolon is een synthetisch 19-nor-steroïd met progestagene, oestrogene en androgene eigenschappen.

Plaatsbepaling

- *Zie 6.3.*
- Vasomotorische symptomen van de menopauze: tibolon is minder effectief dan de oestroprogestagene associaties, maar geeft minder onregelmatige bloedingen.[60 61]
- De huidige gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie.[61 62]
- De gegevens over de veiligheid van tibolon op lange termijn zijn zeer beperkt. Langdurig gebruik lijkt het risico op endometrium- en borstkanker te verhogen.[63]
- Osteoporose: tibolon heeft een negatieve risico-batenverhouding in de preventie van osteoporotische fracturen vanwege een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten, vooral bij vrouwen ouder dan 60 jaar.[55 61]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hormonale behandeling van postmenopauzale symptomen bij vrouwen met een intacte uterus.

- Preventie van postmenopauzale osteoporose bij een verhoogd risico op fracturen (maar zie Plaatsbepaling).

Contra-indicaties

- Oestrogeendependente tumoren (endometriumcarcinoom, borstcarcinoom) en arteriële of veneuze trombo-embolische accidenten, of antecedenten ervan.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

- *Spotting*, leucorroe, candida-vaginitis.
- Hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, rash, gewichtstoename, hypertrichose.
- Cerebrovasculaire accident.
- Verhoogd risico van borstkanker bij langdurig gebruik (vooral verhoogde kans op recidief) en van endometriumcarcinoom.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

6.3.4. Prasteron

Prasteron, of dehydro-epiandrosteron (DHEA), is een natuurlijk steroïde, precursor van mannelijke (testosteron) en vrouwelijke (estradiol) geslachtshormonen.

Plaatsbepaling

- Prasteron wordt heeft de behandeling van matig tot ernstige symptomen gebonden aan vulvovaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen als indicatie in de SKP. De gegevens over de veiligheid op lange termijn (o.a. in verband met borstkanker) zijn beperkt.[64]
- Zijn effect op dyspareunie is bescheiden en zijn plaats ten opzichte van de andere behandelingen (bv. lubricerende gels of oestrogenen voor vaginale toediening) is niet duidelijk (*zie Folia september 2019*).
- De gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn beperkt. Androgene en oestrogene systemische effecten zijn niet uit te sluiten (*zie Folia september 2019*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van de symptomen van postmenopauzale vulvovaginale atrofie.

Contra-indicaties

- *Zie 6.3.1.*
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

- Leucorroe, urineweginfecties, cervicale dysplasie, acne, erythema, hypertrichosis, hoofdpijn, hypertensie, gewichtsverlies of -toename.
- Androgene en oestrogene systemische effecten zijn niet uit te sluiten.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de

risico-batenverhouding ongunstig is.

Bijzondere voorzorgen

- Een herevaluatie van de risico-batenverhouding moet minstens om de 6 maanden plaats vinden.

6.3.5. Oestrogenen + bazedoxifeen

Bazedoxifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator, heeft antagonistische eigenschappen ter hoogte van de oestrogeenreceptoren in het endometrium.

Plaatsbepaling

- *Zie 6.3.*
- Het associëren van bazedoxifeen aan de geconjugeerde oestrogenen heeft als bedoeling endometriumhyperplasie door de oestrogenen te verminderen bij vrouwen bij wie progestagenen niet aangewezen zijn (SKP). Maar bazedoxifeen geeft extra risico op trombo-embolie.[65]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hormonale behandeling van postmenopauzale symptomen bij vrouwen met een intacte uterus.

Contra-indicaties

- *Zie 6.3.1.* en *9.5.3.*
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 6.3.1.* en *9.5.3.*
- Zowel bazedoxifeen als de oestrogenen verhogen het risico van veneuze trombo-embolie. oestrogenen geconjugeerd 0,45 mg + bazedoxifeen 20 mg tablet met gereguleerde afgifte (or.).

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

6.3.6. Fezolinetant

Fezolinetant is een selectieve neurokinine 3-receptor (NK3R)-antagonist die inwerkt op het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus.

Plaatsbepaling

- *Voir 6.3.*
- De ervaring rond het (langdurige) veiligheidsprofiel van fezolinetant is nog heel beperkt en moet verder onderzocht worden. Er zijn meldingen van ernstige leveraantasting (*zie Folia maart 2025*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) tijdens de peri- en postmenopauze.

Ongewenste effecten

- Meest frequent (1-10 %): diarree, slapeloosheid, buikpijn, stijging van leverenzymen.
- Frequentie onbekend: meldingen van ernstige leveraantasting (*zie Folia maart 2025*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Fezolinetant is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap volgens de SKP.
- Het gebruik van fezolinetant tijdens de borstvoeding wordt afgeraden in de SKP (o.a. wegens uitscheiding

in de moedermelk).

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Fezolinetant is een substraat voor CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP1A2-remmers is tegenaangewezen volgens de SKP.

Bijzondere voorzorgen

- Controleer de leverenzymen voorafgaand aan en tijdens de behandeling en informeer vrouwen over symptomen die kunnen wijzen op leveraantasting (*zie Folia maart 2025*).
- Gebruik van fezolinetant wordt niet aanbevolen bij matige of ernstige leverinsufficiëntie.
- Het veiligheidsprofiel bij borstkanker of andere hormoonafhankelijke tumoren is niet gekend.
- Gelijktijdige behandeling met hormonale substitutie werd nog niet onderzocht en wordt daarom niet aangeraden.

6.3.7. Middelen op basis van planten

Plaatsbepaling

- Het droog extract van *Cimicifuga racemosa* (syn. zilverkaars) heeft als indicatie de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze. Het werkingsmechanisme is niet bekend. Gezien de geringe evidentie van doeltreffendheid[66] en de mogelijke ongewenste effecten is de risico-batenverhouding negatief [*zie Folia juli 2020*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van de vasomotorische symptomen van de menopauze.

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Soms ernstige levertoxiciteit.
- Huidreacties.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- oxytocica
- tocolytica.

6.4.1. Oxytocica

Methylergometrine is niet meer gecommercialiseerd sinds april 2026.

Plaatsbepaling

- Deze middelen worden gebruikt om de uterusmotiliteit te optimaliseren rondom de partus.
- Misoprostol (een synthetisch prostaglandine E1-analoog): inductie van de arbeid. Een andere specialiteit op basis van misoprostol, eveneens voor orale toediening maar met een hogere sterkte en met als indicatie de preventie van ulcera bij bepaalde patiënten op NSAID's (*zie 3.1.1.3.*), wordt offlabel langs orale of vaginale weg gebruikt bij inductie vóór de 36ste zwangerschapsweek, bij postpartumbloeding en ter uitlokking van abortus.[67]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Carbetocine (een langwerkend oxytocine-analoog) en carboprost (een methylanaloog van prostaglandine $F_{2\alpha}$): preventie van postpartumbloeding door uterusatonie.
- Dinoproston (prostaglandine E_2) en misoprostol (een synthetisch prostaglandineanaloog): stimulatie van de uterusmotiliteit en van de cervixrijping ter pre-inductie en inductie van de arbeid.
- Methylergometrine (een moederkoornalkaloïd): postpartum voor de preventie of de behandeling van uterushypotonie en bloedingen.
- Oxytocine: stimulatie van de uterusmotiliteit in geval van ontoereikende uteruscontractiliteit en ter preventie en behandeling van een postpartumbloeding.

Contra-indicaties

- Carbetocine: epilepsie, leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie (SKP).
- Carboprost: niet-behandelde pelvisinfectie, hart-of longlijden, leverinsufficiëntie (SKP).
- Dinoproston: risicosituaties voor vaginale bevalling, nierinsufficiëntie (SKP).
- Methylergometrine: ernstige hypertensie, coronairlijden, (pre-)eclampsie.
- Misoprostol: risicosituaties voor vaginale bevalling, foetale nood.
- Oxytocine: risicosituaties voor vaginale bevalling.

Ongewenste effecten

- Risico van overdreven uteruscontracties, met nadelige gevolgen voor de foetus (foetale nood) en voor de moeder (risico op baarmoederruptuur).
- Carboprost en dinoproston: ook: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, cardiovasculaire effecten (vasovagale reacties); zelden overgevoeligheidsreacties, convulsies, bronchospasme, longoedeem, dyspneu.
- Carbetocine en oxytocine: ook: bij de moeder: hoofdpijn, beven, hypotensie, warmte-opwellingen, nausea, abdominale pijn, pruritus.
- Methylergometrine: ook: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, hypertensie, aritmieën, coronaire spasmen, dyspneu, longoedeem; zelden overgevoeligheidsreacties.
- Misoprostol:
  - bij de moeder: ook gastro-intestinale stoornissen, rillingen en koorts, postpartumbloedingen; meer zeldzaam: abruptio placentae, baarmoederruptuur
  - bij het kind: foetale nood; meer zeldzaam: convulsies, asfyxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Carboprost, dinoproston, misoprostol en oxytocine: met uitzondering van de vastgestelde indicaties mogen deze producten niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden.
  - Carbetocine en methylergometrine: **zwangerschap is een contra-indicatie**.
  - **Misoprostol: ernstige abortieve of teratogene effecten bij toediening in het 1ste trimester.**
- Borstvoeding
  - Carbetocine, dinoproston, mifepriston, misoprostol: het gebruik van deze preparaten tijdens de



periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.
- Carboprost: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van carboprost tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Methylergometrine: methylergometrine mag niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, vooral in geval van langdurig gebruik.

Interacties

- **Versterking van het stimulerend effect op de uterus wanneer verschillende weeën-opwekkende middelen tegelijkertijd worden toegediend.**

Bijzondere voorzorgen

- Toediening alleen onder strikte controle, meestal in hospitaalmilieu.
- Misoprostol: bij nier- en leverfalen de dosis verminderen en/of het doseringsinterval verlengen.

6.4.2. Tocolytica

Plaatsbepaling

- Tocolytica remmen premature weeën (tot de 34ste week van de zwangerschap volgens de SKP). Dit bij de veronderstelling dat het voortzetten van de zwangerschap een voordeel heeft voor moeder en kind.
- Het is niet duidelijk in hoeverre uitstel van de geboorte dankzij tocolytica, leidt tot een betere prognose voor het kind. De tijdswinst bekomen door het gebruik van tocolytica kan wel belangrijk zijn om preventieve maatregelen (bv. transfer naar een ziekenhuis met dienst voor neonatale opvang, behandeling met corticosteroïden) uit te voeren.[68]
- Beta-mimetica hebben een relaxerend effect op de uterus. Ze hebben een negatieve risico-batenverhouding omdat ze gepaard gaan met veel maternale ongewenste effecten.[68]
- Atosiban is een antagonist van oxytocine die intraveneus gebruikt wordt.[68] De behandelingsduur mag volgens de SKP niet meer dan 48 uur bedragen[69], eventueel te herhalen.
- Calciumantagonisten (*zie 1.6.*), vooral nifedipine, worden ook als tocolytica gebruikt; de resultaten zijn minstens even goed als met β_2-mimetica[68], met mogelijk minder ongewenste effecten[70 71]; deze indicatie is niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Dreigende vroeggeboorte (tussen 24 en 34 weken).

Contra-indicaties

- Eclampsie en ernstige pre-eclampsie; intra-uteriene infectie; foetale sterfte in utero; antepartumbloedingen*; placenta praevia; abruptio placentae*, vroegtijdig breken van de vruchtvliezen na 30 weken zwangerschap.
- β_2-mimetica: ook hartlijden in de voorgeschiedenis; risicofactoren voor myocardischemie; niet oraal toedienen als tocolyticum [*zie Folia januari 2014*].

Ongewenste effecten

- β_2-mimetica
  - Bij de moeder: tachycardie, agitatie, beven, nausea, braken, zweten, congestie van het aangezicht, hyperglykemie, hypokaliëmie, longoedeem.
  - Bij de pasgeborene: beven, hyperglykemie, ketoacidose.
- Atosiban: bij de moeder: irritatie ter hoogte van de injectieplaats, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, hypotensie, hyperglykemie, keto-acidose.
- Calciumantagonisten: bij de moeder: hypotensie (*zie 1.6.*).

Bijzondere voorzorgen

- β_2-mimetica: voorzichtigheid is geboden bij hyperthyreoïdie of diabetes.

6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting

In dit hoofdstuk worden besproken:

- clomifeencitraat
- gonadotropinen.

Natuurlijk progesteron (oraal, vaginaal of via injectie, *zie 6.6.1.*, *6.6.3. en 6.6.4.*) of een afgeleide ervan (dydrogesteron, *zie 6.6.1.*) hebben als indicatie (SKP) het ondersteunen van de luteale fase indien deficiëntie van het *corpus luteum* wordt vermoed, dit vooral bij vrouwen bij wie de ovulatie werd geïnduceerd door gonadotropinen.
Cetrorelix en ganirelix hebben de preventie van voortijdige ovulatie bij patiënten die een gecontroleerde ovariële stimulatie ondergaan als indicatie in de SKP (*zie 5.4.7.*).

6.5.1. Clomifeen

Clomifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator, verhoogt door zijn anti-oestrogeen effect t.h.v. de hypothalamus, de frequentie van de pulsatiele secretie van GnRH (gonadoreline), met tijdelijke verhoging van de concentraties van LH en FSH.

Plaatsbepaling

- Toediening van clomifeen enkel omwille van onvruchtbaarheid heeft geen zin.[72]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Stimulatie van de follikelrijping en inductie van de ovulatie bij anovulatie of oligo-ovulatie als gevolg van hypothalame disfunctie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Ovariumcysten.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Hormoondependente tumoren.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, mastodynie, gastro-intestinale stoornissen.
- Verhoogde incidentie van multipele zwangerschap en van ectopische zwangerschap.
- Functionele ovariële cysten, waardoor de behandeling tijdelijk moet worden gestaakt.
- Zelden: ovariële hyperstimulatie, visusstoornissen, hoofdpijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap is een contra-indicatie.**

6.5.2. Gonadotropinen

Follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) zijn gonadotropinen of gonadotrope hormonen die bij de man en de vrouw worden gesecreteerd door de hypofysevoorkwab. Het humane choriongonadotrofine (HCG) wordt afgescheiden door de placenta en door trofoblasttumoren. HCG en LH hebben grotendeels dezelfde structuur en eigenschappen, maar andere fysiologische effecten. Menotrofine (humane menopauzegonadotrofine, HMG) bevat bio-equivalente hoeveelheden LH en FSH.

Urofollitropine (gezuiverd FSH) wordt geëxtraheerd uit menselijke urine. Andere gonadotropinen worden geëxtraheerd uit urine van postmenopauzale vrouwen (voor HMG); men beschikt ook over biosynthetisch FSH (corifollitropine, follitropine), biosynthetisch LH (lutropine) en biosynthetisch HCG (choriogonadotropine).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Vrouw
  - Menotrofine, follitropine et urofollitropine:
    - verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van anovulatie.
  - Menotrofine, follitropine, corifollitropine et urofollitropine:
    - stimulatie van de follikelgroei en gecontroleerde hyperstimulatie van de ovaria in het kader van medisch begeleide voortplanting.
  - Humane choriongonadotrofine en synthetisch choriongonadotropine:
    - uitlokken van de ovulatie na follikelrijping door HMG of follitropine;
    - timing van de ovulatie in geval van intra-uteriene inseminatie, timing van de eicelpunctie bij IVF;
    - ondersteuning van de luteale fase, voornamelijk bij kunstmatig geïnduceerde cycli.
- Man
  - Follitropine-alfa, follitropine beta: inductie van de spermatogenese bij steriliteit berustend op oligo-azoöspermie of azoöspermie door hypogonatroop hypogonadisme.
  - Corifollitropine: vertraagde puberteit als gevolg van hypogonadotroop hypogonadisme bij mannelijke adolescenten (14 jaar en ouder).
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- **Menotropine (Menopur®): zwangerschap en borstvoeding.**
- Ovariumcysten of, ovariuminsufficiëntie, bepaalde misvormingen van de geslachtsorganen, tumor van de hypothalamus of van de hypofyse, hormoondependente tumoren of carcinomen, onverklaarde vaginale bloeding.
- Corifollitropine alfa: ook risico op ovarieel hyperstimulatiesyndroom.
- Choriongonadotropine: ook ectopische zwangerschap in de voorbije 3 maanden.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Hoofdpijn, stemmingsstoornissen.
- Multipele ovulaties, met risico van meerlingzwangerschap.
- Ovariële hyperstimulatie met risico van vorming van ovariumcysten met abdominale last, ascites, zelden ovariumtorsie en ruptuur.
- Allergische reacties.
- Urofollitropine: ook constipatie.
- Vermoedens dat ovulatiestimulerende middelen het risico van ovariumkanker doen toenemen, werden niet bevestigd.

Bijzondere voorzorgen

- Choriongonadotrofine: voorzichtig te gebruiken bij mannelijke patiënten met hartfalen.
- Gonadotrofines zijn voorzichtig te gebruiken bij patiënten met risicofactoren voor trombose (persoonlijke of familiale antecedenten, trombofilie, ernstige obesitas).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen waarbij sprake was van blootstelling, wijzen niet op een verhoogd risico van foetale of neonatale toxiciteit. Het is weinig

waarschijnlijk dat het toedienen van hormonen ter inductie van de ovulatie het risico op aangeboren afwijkingen vergroot.
- Borstvoeding: vanwege een gebrek aan gegevens is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de periode van borstvoeding.

6.6. Progestagenen buiten het kader van anticonceptie

- Progesteron: alleen de gemicroniseerde vorm is actief langs orale weg; gemicroniseerd progesteron kan ook vaginaal worden toegediend om een systemisch effect te verkrijgen.
- Vooral synthetische progestagenen afgeleid van progesteron, 17-α-hydroxyprogesteron, testosteron, nortestosteron of norprogesteron worden gebruikt.
- Lynestrenol, norethisteron en levonorgestrel hebben androgene eigenschappen; desogestrel, diënogest en gestodeen zijn weinig androgeen. Dit kan belang hebben in verband met indicaties en contra-indicaties.
- Progestagenen en oestroprogestagene associaties voor anticonceptie en voor menopauzale klachten of hormonale substitutie worden besproken in *6.2. en 6.3.*

Plaatsbepaling

- Progestagenen kunnen cyclisch of continu worden toegediend; cyclische toediening (10 tot 14 dagen) heeft enkel zin indien er tijdens de vorige weken een voldoende oestrogene invloed is geweest.
- Natuurlijk progesteron (oraal, vaginaal) of een afgeleide ervan (dydrogesteron) hebben progesterondeficiëntie als indicatie in de SKP, vooral in het kader van corpus luteumdeficiëntie of ovulatie-inductie.
- Bloedverlies in het eerste trimester van de zwangerschap (dreigend miskraam) is zelden het gevolg van progesterontekort, en vormt op zich geen indicatie voor een behandeling met progesteron. Bij vrouwen met herhaalde miskramen in de voorgeschiedenis zou progesteron in de vroege zwangerschap doeltreffend kunnen zijn om een miskraam te voorkomen.[73]
- Bij endometriose heeft diënogest geen meerwaarde in vergelijking met andere progestagenen [*zie Folia januari 2019*].
- Progesteron voor lokaal gebruik heeft benigne mastopathie en mastodynie als indicatie in de SKP op basis van zeer zwakke evidentie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anticonceptie: alleen (oraal, prikpil, implantaat, IUD) of in associatie met oestrogenen (*zie 6.2.1. en 6.2.2.*).
- Noodanticonceptie (*morning-afterpil*, *zie 6.2.4.*).
- Postmenopauzale substitutie (oraal, transdermaal): in associatie met oestrogenen (*zie 6.3.2.*).
- Inductie van onttrekkingsbloeding in geval van amenorroe of anovulatoire bloedingen.
- Onvruchtbaarheid of (dreigend) miskraam: enkel wanneer deze een gevolg zijn van een deficiënt *corpus luteum*.
- Dreigende vroeggeboorte bij sommige risicogroepen.
- Uitstellen van de menstruatie.
- Endometriose.
- Idiopathische menorragieën (levonorgestrel-bevattend IUD, *zie 6.2.3.2.*).
- Hormoondependente maligniteiten, bv. van endometrium of prostaat; dit wordt vermeld bij de specialiteiten die hiervoor in aanmerking komen.
- Essentiële mastodynie of mastodynie geassocieerd met benigne mastopathie (transdermaal).
- Bepaalde specialiteiten: ondersteuning van de luteale fase bij gecontroleerde hyperstimulatie van de ovaria.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (*zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

- Borstkanker of gynaecologische kanker, of antecedenten ervan (tenzij in het kader van behandeling).
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Ernstig arterieel lijden.
- Dydrogesteron en nomegestrol: meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeoom.
- Antecedenten van idiopathische geelzucht of ernstige pruritus tijdens de zwangerschap.
- Voor bepaalde specialiteiten worden leverinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie en levertumoren als contra-indicaties vermeld in de SKP.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, water- en zoutretentie, gewichtstoename.
- Libidovermindering, hoofdpijn, moeheid, neiging tot depressie.
- Menstruele stoornissen (*spotting*) tijdens de behandeling, min of meer langdurige amenorroe na stoppen van langdurige behandeling.
- Dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.
- Zelden: cholestatische icterus en urticaria.
- Derivaten met androgene werking: acne, seborroe, alopecie en hirsutisme.
- Dydrogesteron en nomegestrol: meningeoom (zelden). Het risico is onduidelijk voor andere progestagenen [*zie Folia november 2022*].

Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

Interacties

- *Zie 6.2.2.*

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij vrouwen met antecedenten van of risicofactoren voor trombo-embolie, bij hypertensie, en bij associatie met oestrogenen bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom.

Posologie

- De hieronder gegeven doseringen gelden enkel voor de niet-oncologische indicaties; gezien de noodzaak voor individuele dosisaanpassing wordt geen dosering gegeven voor gebruik bij hormoondependente tumoren.

6.6.1. Orale toediening

6.6.2. Transdermale toediening

6.6.3. Vaginale toediening

6.6.4. Parenterale toediening

6.7. Antiprogestagenen

Mifepriston is een synthetisch steroïd met antiprogestagene werking.

Plaatsbepaling

- Mifepriston wordt gebruikt voor zwangerschapsafbreking[74] en voor inductie van de arbeid bij dood *in*

utero.[75]

- De aflevering van mifepriston kan enkel gebeuren in een ziekenhuisapotheek na voorleggen van een voorschrift en een verklaring van een arts, in dubbel opgesteld. Gedetailleerde informatie kan bekomen worden bij de ziekenhuisapotheker.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zwangerschapsafbreking.
- Inductie van de arbeid bij overlijden van de foetus *in utero*.

Contra-indicaties

- **Borstvoeding.**
- Bijnierschorsinsufficiëntie.
- Ernstig astma.
- Ectopische zwangerschap.

Ongewenste effecten

- Vaginale bloedingen en uteriene contracties.
- Gastro-intestinale stoornissen, rash.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Borstvoeding is een contra-indicatie.**

Interacties

- Mifepriston is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

6.8. Lactatie en hyperprolactinemie

Plaatsbepaling

- *Stimulatie van de lactatie*
  - Domperidon en metoclopramide worden soms gebruikt om de lactatie te bevorderen (indicatie niet vermeld in de SKP). Gebruik van domperidon om de lactatie te bevorderen heeft geen bewezen effect bij moeders van voldragen zuigelingen. Bij moeders van premature kinderen zijn er aanwijzingen voor een beperkt effect in specifieke gevallen en op korte termijn. Er zijn nog veel onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging (*zie Folia november 2017*). Voor metoclopramide is de risico-baten in deze indicatie negatief: de werkzaamheid is onduidelijk en er zijn risico's voor moeder en kind (*zie Folia november 2017*).
- *Remming van de lactatie*
  - De dopamine-agonisten bromocriptine en cabergoline, beiden ergotderivaten, hebben suppressie van lactatie als indicatie in de SKP. Bromocriptine wordt vooral gebruikt bij de ziekte van Parkinson, en wordt besproken in *10.6.3.*
  - Gezien de ongewenste effecten van de gebruikte geneesmiddelen zijn voor preventie en suppressie van lactatie niet-medicamenteuze maatregelen te verkiezen (bv. degelijke ondersteuning van de borsten, koude kompressen). Indien nodig, gebruikt men een analgeticum zoals paracetamol of een NSAID.
- *Hyperprolactinemie*
  - Bij hyperprolactinemie worden cabergoline en quinagolide (een niet-ergotderivaat) gebruikt. Quinagolide wordt niet meer gecommercialiseerd in België sinds juni 2024. Het kan worden ingevoerd uit het buitenland.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cabergoline: suppressie van lactatie en hyperprolactinemie.
- Quinagolide: hyperprolactinemie.

Contra-indicaties

- Cabergoline: psychose, ernstige cardiovasculaire aandoeningen, pulmonaire fibrose of hartkleplijden, of antecedenten ervan; niet-gecontroleerde hypertensie; zwangerschapshypertensie, (pre-)eclampsie.
- Quinagolide: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Orthostatische hypotensie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen.
- Compulsief gedrag, bv. gokverslaving [*zie Folia maart 2019*] en hyperseksualiteit bij chronisch gebruik van dopamine-agonisten.
- Cabergoline: zelden ook, zoals met de andere ergotderivaten (*zie 10.6.3.*), inflammatoire reacties zoals pleuritis, pericarditis, retroperitoneale fibrose en hartklepletsels bij chronisch gebruik, vaatspasmen, hallucinaties, psychotische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bromocriptine en cabergoline: de gegevens over gebruik van deze preparaten vroeg in de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Het is echter niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van langdurig gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Quinagolide: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Cabergoline is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Verminderde werking van cabergoline bij associëren met dopinamine-antagonisten.

6.9. Middelen gebruikt bij fibromen

De gonadoreline-analogen, gosereline en triptroline (*zie 5.4.6.*) kunnen gebruikt worden preoperatief bij de behandeling van uterusfibromen.
Ulipristal (*zie 6.9.1.*) wordt gebruikt als sequentiële behandeling bij behandeling van fibromen bij falen of contra-indicatie voor embolisatie of chirurgie (niet meer gecommercialiseerd sinds november 2024).
Relugolix in combinatie met geslachtshormonen (*zie 6.9.3.*) wordt gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen en van endometriose.

6.9.1. Selectieve progestageenreceptor-modulatoren

Ulipristal is een selectieve progestageenreceptor-modulator. De specialiteit met deze indicatie (Esmya®) is niet meer beschikbaar sinds november 2024.
Voor de specialiteit gebruikt voor urgentie-anticonceptie, *zie 6.2.4.*

Plaatsbepaling

- Bij de aanpak van fibromen bij vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgie, is de risico-batenverhouding van langdurig gebruik van ulipristal ongunstig [*zie Folia juni 2021*]. De indicaties in de SKP van de specialiteit werden beperkt wegens risico's op ernstige levertoxiciteit (*zie Folia juni 2021*) (met soms nood voor levertransplantantie). Het is niet mogelijk om de risicofactoren voor het optreden van levertoxiciteit te definiëren. Veiliger medicamenteuze alternatieven zijn beschikbaar.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Sequentiële behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij niet-postmenopauzale vrouwen bij falen van of contra-indicatie voor embolisatie of chirurgie.

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Onverklaarde vaginale bloedingen; baarmoeder-, ovarium-, cervix- en borstkanker.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Amenorroe, verdikking van het endometrium, pijnlijke opzetting van de borsten, ovariumcysten, bekkenpijn, vermoeidheid, gewichtstoename.
- Leverinsufficiëntie en ernstige leveraantasting met noodzaak van levertransplantatie werden gerapporteerd [*zie Folia januari 2019*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Ulipristal is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Interacties

- Ulipristal is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- De behandelingsduur mag maximum 4 behandelingscycli van 3 maanden bedragen, met telkens een onderbreking van minimum 2 menstruele cycli.
- Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden voor en tijdens de behandeling, en 2 à 4 weken na het stoppen.
- Bij herhaalde sequentiële behandelingen wordt een jaarlijkse echografie van het endometrium aanbevolen. Deze moet uitgevoerd worden tijdens een periode zonder behandeling, na terugkeer van de menstruatie.

6.9.2. Gonadoreline-antagonisten

Linzagolix is een gonadoreline-antagonist die de secretie van LH en FSH remt, waardoor de serumconcentraties van estradiol en progesteron worden verlaagd.
Andere gonadoreline-antagonisten zijn beschikbaar als monotherapie voor prostaatkanker (*zie 5.4.7.* en in combinatie met oestradiol en norethisteron (relugolix) voor de behandeling van uterusmyomen en endometriose (*zie 6.9.3.*).

Plaatsbepaling

- Uterusfibromen: Linzagolix is in vergelijking met placebo effectief in het verminderen van menstruatiebloedingen bij vrouwen met matige tot ernstige symptomen. Het is niet vergeleken met andere medicamenteuze behandelingen voor uterusfibromen.[76]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Osteoporose.
- Genitale bloeding met onbekende etiologie.

Ongewenste effecten

- Frequent tot zeer frequent (1 tot ⩾10%): opvliegers, transpiratie, hoofdpijn, stemmingsstoornissen en verminderd libido, artralgie, afname van de botmineraaldichtheid, vaginale bloeding en bekkenpijn, vaginale droogheid, asthenie.
- Bij langdurig gebruik (> 12 maanden): risico op afname van de botmineraaldichtheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Linzagolix is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Interacties

- Linzagolix is een inhibitor van CYP2C8: (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Linzagolix moet worden vermeden bij
  - ernstige leverinsufficiëntie,
  - matige en ernstige nierinsufficiëntie. In geval van lichte nierinsufficiëntie moet worden gecontroleerd op het verschijnen van ongewenste effecten.
- Voordat de behandeling wordt gestart:
  - zwangerschap uitsluiten en eventuele hormonale anticonceptie stopzetten,
  - niet-hormonale anticonceptie gebruiken,
  - een meting van de botdichtheid (DXA-scan) laten uitvoeren bij vrouwen met risicofactoren voor botverlies,
  - de patiënten informeren in verband met:
    - de mogelijke vermindering of onderdrukking van de menstruaties,
    - de symptomen die kunnen wijzen op aantasting van de lever.
- Tijdens de behandelingt
  - bij alle vrouwen wordt een meting van de botdichtheid aanbevolen na een jaar, en daarna een continue controle van de botmineraaldichtheid
  - controle van de lipidenspiegels is nodig in geval van hyperlipidemie
  - voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van depressie of zelfmoordgedachten.

6.9.3. Gonadoreline-antagonisten in associatie met geslachtshormonen

Relugolix is een gonadoreline-receptorantagonist die de afgifte van LH en FSH remt en daardoor de serumconcentraties van oestradiol en progesteron verlaagt. Het wordt voorgesteld in combinatie met oestradiol en norethisteron om de bijwerkingen tegen te gaan die verband houden met overmatige oestrogeendepletie.
Relugolix bestaat ook als monopreparaat voor de behandeling van een gevorderd hormoondependent prostaatcarcinoom (*zie 5.4.7.*).

Plaatsbepaling

- Bij de behandeling van fibromen is de plaats van relugolix + oestradiol + norethisteron tegenover andere therapeutische opties (medicamenteus of chirurgisch) nog onduidelijk , vooral op de lange termijn. Beperkte gegevens na 2 jaar tonen behoud van werkzaamheid zonder extra veiligheidsproblemen (*zie recente info augustus 2022*).[77]
- Endometriose: Het combinatiepreparaat is niet vergeleken met andere behandelingen. Het is effectief ten opzichte van placebo bij het verminderen van dysmenorroe en niet-menstruele bekkenpijn na 6 maanden (*zie Nieuwigheden geneesmiddelen januari 2024*). Een niet-placebogecontroleerde extensiestudie toont een behoud van de werkzaamheid na 2 jaar.[78] [79]
- Na minstens een maand gebruik is de anticonceptieve betrouwbaarheid van de associatie relugolix + estradiol + norethisteron verzekerd en dient er geen bijkomende anticonceptieve methode gebruikt te

worden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- De behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- De symptomatische behandeling van endometriose bij vrouwen met een voorgeschiedenis van eerdere medische of chirurgische behandelingen voor hun endometriose.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding** (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of antecedenten ervan.
- Migraine met aura.
- Borstcarcinoom of andere hormoondependente tumoren, of antecedenten ervan.
- Osteoporose.
- Levertumoren.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, opvliegers, uterusbloedingen, prikkelbaarheid, alopecia, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, borstcystes, verminderd libido en dyspepsie, afname van de botmineraaldichtheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Ryeqo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.
- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan een progestageen met androgene eigenschappen, zoals norethisteron, kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

Interacties

- De interacties van de oestrogenen (door de aanwezigheid van estradiol) en van de progestagenen (door de aanwezigheid van norethisteron): *zie 6.2.1.*).
- Concomitante inname met hormonale anticonceptie is gecontra-indiceerd.
- Relugolix is een substraat van CYP3A4 en P-gp, met mogelijkheid van interacties met inhibitoren en inductoren van P-gp (*zie Tabel Ic.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- In de SKP wordt gelijktijdige toediening van P-gp-inhibitoren (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*) en van krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductoren (*zie Tabel Ic.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*) afgeraden.

Bijzondere voorzorgen

- Hormonale anticonceptie moet voor het begin van de behandeling worden gestaakt, aangezien het gelijktijdige gebruik van hormonale anticonceptie is gecontra-indiceerd. Niet-hormonale anticonceptie moet gedurende ten minste een maand na de start van de behandeling worden gebruikt om adequate anticonceptie te verzekeren.
- De botmineraaldichtheid moet worden gemeten voor de start van de behandeling bij vrouwen met risicofactoren voor botverlies, en na een jaar behandeling bij alle vrouwen (SKP).

Referentielijst

1. **NHG-werkgroep Standaard Fluor Vaginalis**, *NHG-Standaard Fluor Vaginalis*, Huisarts en Wetenschap, 2016
2. **NHG**, *NHG Standaard Fluor Vaginalis*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/fluor-vaginalis (geraadpleegd op 2025-06-30)

3. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/pdf/75/Vaginitis.pdf (geraadpleegd op 2025-03-21)
4. **Xie H. Y. ; Feng D. ; Wei D. M. ; Mei L. ; Chen H. ; Wang X. ; Fang F.**, *Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29168557
5. **Pirotta M. ; Gunn J. ; Chondros P. ; et al**, *Effect of lactobacillus in preventing postantibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial*, BMJ, 2004
6. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-12-16)
7. **BAPCOC**, *Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire_mai 2026*, BAPCOC, 2026
8. **Vodstrcil Lenka A ; Plummer Erica L ; Fairley Christopher K ; Hocking Jane S ; Law Matthew G ; Petoumenos Kathy ; Bateson Deborah ; Murray Gerald L ; Donovan Basil ; Chow Eric P F ; Chen Marcus Y ; Kaldor John ; Bradshaw Catriona S**, *Male-Partner Treatment to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis.*, N Engl J Med, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40043236
9. **Worel**, *Vaginitis en vaginose*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B"PublicationId"%3A"BCF84BF7-DA3D-4B9F-BF19-A72B01030AC2"%7D (geraadpleegd op 2023-12-16)
10. **Worel**, *Vaginite et vaginose*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B"PublicationId"%3A"BCF84BF7-DA3D-4B9F-BF19-A72B01030AC2"%7D (geraadpleegd op 2023-12-16)
11. **Drug and Therapeutics Bulletin**, *Dequalinium for bacterial vaginosis*, Drug and Therapeutics Bulletin, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495833
12. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/management-approach (geraadpleegd op 2023-12-16)
13. **Ya W. ; Reifer C. ; Miller L. E.**, *Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*, Am J Obstet Gynecol, 2010, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659602|http://ac.els-cdn.com/S0002937810006101/1-s2.0-S0002937810006101-main.pdf?_tid=ff890d5a-0d4c-11e6-bf71-00000aacb360&acdnat=1461853683_260246685b1ff776b0cf66c009f1abba
14. **Bradshaw C. S. ; Pirotta M. ; De Guingand D. ; Hocking J. S. ; Morton A. N. ; Garland S. M. ; Fehler G. ; Morrow A. ; Walker S. ; Vodstrcil L. A. ; Fairley C. K.**, *Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial*, PLoS One, 2012, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22509319|http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317998/pdf/pone.0034540.pdf
15. **McDonald H. M. ; Brocklehurst P. ; Gordon A.**, *Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy*, Cochrane Database Syst Rev, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253447
16. **Brocklehurst P. ; Gordon A. ; Heatley E. ; et al**, *Antibiotics for treating bacterial vaginosis inpregnancy (review)*, Cochrane Database Syst Rev, 2013
17. **Dynamed**, *Contraception Overview>Comparative Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/contraception-overview#GUID-CF518B46-89ED-44AE-AD21-F13D80331018 (geraadpleegd op 2023-12-18)
18. **BMJ Best Practice**, *Endometriosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/355/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-12-18)
19. **BMJ Best Practice**, *Acne vulgaris>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/101/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-12-18)
20. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-12-18)
21. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Adherence>General Information*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-B9202081-4704-4241-86CF-023351ABF13A (geraadpleegd op 2023-12-18)
22. **FSRH**, *FSRH CEU new product review: Drovelis® estetrol/drospirenone combined oral contraceptive*, FSRH,

2022
23. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Combined Oral Contraceptives (COCs)>Dosing Regimens*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#TYPES_OF_COMBINED_ORAL_CONTRACEPTIVES (geraadpleegd op 2023-12-18)
24. **Kaplan Sigal ; Bertoia Monica L ; Wang Florence T ; Zhou Li ; Lass Amir ; Evans Alison ; Dhanda Sandeep ; Roy Debabrata ; Seeger John D**, *Long-term safety of extended levonorgestrel-containing oral contraceptives in the United States.*, Contraception, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34599911
25. **Li J. ; Panucci G. ; Moeny D. ; et al.**, *Association of risk for venous thromboembolism with use of low-dose extended- and continuous-cycle combined oral contraceptives: A safety study using the sentinel distributed database*, JAMA Internal Medicine, 2018, http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4251|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2705081/jamainternal_Li_2018_oi_180068.pdf
26. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Combined Oral Contraceptives (COCs)>Non-contraceptive Benefits>Acne*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-B9202081-4704-4241-86CF-023351ABF13A (geraadpleegd op 2023-12-19)
27. **BMJ Best Practice**, *Contraception>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/418/details (geraadpleegd op 2023-12-19)
28. **Trussell James**, *Contraceptive failure in the United States.*, Contraception, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477680
29. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Progestogen-only Pills (POPs)>General Information*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-CACA78BD-91F2-4E19-8A72-A4D5A19E0DC5 (geraadpleegd op 2023-12-19)
30. **Dynamed**, *Medroxyprogesterone>Medication Safety>Contraindications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/medroxyprogesterone#GUID-F8256290-C191-41F9-AA3A-ABFC2A65C6B5 (geraadpleegd op 2023-12-19)
31. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Progestogen-only Pills (POPs)>Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#EFFICACY_POP (geraadpleegd op 2023-12-19)
32. **Glisic Marija ; Shahzad Sara ; Tsoli Stergiani ; Chadni Mahmuda ; Asllanaj Eralda ; Rojas Lyda Z ; Brown Elizabeth ; Chowdhury Rajiv ; Muka Taulant ; Franco Oscar H**, *Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis.*, Eur J Prev Cardiol, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29745237
33. **Xu Zhenlin ; Li Ying ; Tang Shaowen ; Huang Xiaoping ; Chen Tong**, *Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies.*, Thromb Res, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25936231
34. **Fitzpatrick Danielle ; Pirie Kirstin ; Reeves Gillian ; Green Jane ; Beral Valerie**, *Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis.*, PLoS Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36943819
35. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *FSRH response to new study on use of combined and progestogen-only hormonal contraception and breast cancer risk*, https://www.cosrh.org/Common/Uploaded%20files/documents/fsrh-response-to-new-study-on-use-of-chc-and-poc-and-breast-cancer-risk-mar23.pdf (geraadpleegd op 2023-03-22)
36. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *Progestogen-only Pills (FSRH guideline)*, 2022, https://www.fsrh.org/documents/cec-guideline-pop/
37. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *FSRH CEU Guidance: Recommended Actions after incorrect Use of Combined Hormonal Contraception (e.g. late or missed pills, ring and patch) (March 2020, amended July 2021)*, https://www.fsrh.org/Public/Documents/fsrh-ceu-guidance-recommended-actions-after-incorrect-use.aspx (geraadpleegd op 2020-03-01)
38. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Progestogen-Only Pills (POPs)>Dosing Regimens and Missed Pills*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/oral-contraceptives#DOSING_REGIMENS_AND_MISSED_PILLS (geraadpleegd op 2025-02-24)

39. **Dynamed**, *Contraception overview> Intrauterine Devices (Hormonal or Nonhormonal)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/contraception-overview#GUID-116ED72F-34C0-417F-B374-C41B55748170 (geraadpleegd op 2023-12-19)
40. **Dynamed**, *Deep Vein Thrombosis (DVT)>Etiology and Pathogenesis>Risk Factors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/deep-vein-thrombosis-dvt#GUID-126F41BD-C5D7-49F5-81DD-AD65A2DD3919 (geraadpleegd op 2023-12-19)
41. **Dynamed**, *Emergency Contraception>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/emergency-contraception#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-12-19)
42. **Shen J. ; Che Y. ; Showell E. ; Chen K. ; Cheng L.**, *Interventions for emergency contraception*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30661244
43. **error : authors is missing**, *FSRH Guideline Emergency Contraception*, FSRH, 2023, https://www.cosrh.org/Public/Documents/ceu-clinical-guidance-emergency-contraception-march-2017.aspx
44. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *Guideline emergency contraception*, https://www.cosrh.org/Common/Uploaded%20files/documents/fsrh-guideline-emergency-contraception03dec2020-amendedjuly2023-11jul.pdf (geraadpleegd op 2023-07-11)
45. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *Overweight, Obesity and Contraception (FSRH guideline)*, 2019, https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-clinical-guideline-overweight-obesity-and-contraception/
46. **Ceulemans Michael**, *Recommandations contraception d'urgence en Belgique-2021*, 2021
47. **Nguyen Antoinette T ; Curtis Kathryn M ; Tepper Naomi K ; Kortsmit Katherine ; Brittain Anna W ; Snyder Emily M ; Cohen Megan A ; Zapata Lauren B ; Whiteman Maura K**, *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024.*, MMWR Recomm Rep, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39106314
48. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-12-20)
49. **RIZIV**, *Aanpak van menopauze - Juryrapport - Lange tekst*, Consensusvergadering (2024), 2024
50. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach (geraadpleegd op 2023-12-20)
51. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Hormone Replacement Therapy (HRT)>Efficacy of HRT*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_J4J_RMM_HNB (geraadpleegd op 2023-12-20)
52. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Hormone Replacement Therapy (HRT)>Prescribing Considerations,*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_KPP_PMM_HNB (geraadpleegd op 2023-12-20)
53. **Dynamed**, *Menopause>Management>Medications>Herbal Therapy>General Efficacy of Herbal Therapies*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/menopause#GENERAL_EFFICACY_OF_HERBAL_THERAPIES (geraadpleegd op 2023-12-20)
54. **SIGN**, *Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures*, SIGN, 2020
55. **BMJ Best Practice**, *Menopause> Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/emergingtxs (geraadpleegd op 2023-12-21)
56. **BCFI**, *Recente informatie juni 2016*, Folia Pharmacotherapeutica, 2016
57. **BMJ Best Practice**, *Menopause*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/194 (geraadpleegd op 2024-12-04)
58. **INAMI**, *La prise en charge de la ménopause - Rapport du jury - Texte complet*, Réunion de consensus (2024), 2024
59. **Dynamed**, *Hormonal Replacement Therapy (HRT) for Menopause and Perimenopause>Hormonal Therapies for Vasomotor Symptoms*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hormonal-replacement-therapy-hrt-for-menopause-and-perimenopause#ESTROGENS_FOR_VASOMOTOR_SYMPTOMS (geraadpleegd op 2023-12-21)

60. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/emergingtxs (geraadpleegd op 2023-12-21)
61. **Formoso G. ; Perrone E. ; Maltoni S. ; Balduzzi S. ; Wilkinson J. ; Basevi V. ; Marata A. M. ; Magrini N. ; D'Amico R. ; Bassi C. ; Maestri E.**, *Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733017
62. **Johansson T. ; Karlsson T. ; Bliuc D. ; Schmitz D. ; Ek W. E. ; Skalkidou A. ; Center J. R. ; Johansson A.**, *Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial*, BMJ, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39603704
63. **Blom J. W. ; De Vries C. J. ; Eekhof H. ; Et al.**, *NHG-Standaard: De Overgang*, NHG, 2022
64. **Dynamed**, *Prasterone*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/prasterone#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147 (geraadpleegd op 2024-01-15)
65. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/management-approach (geraadpleegd op 2023-12-20)
66. **DynaMed**, *Menopause>Management>Medications>Nonhormonal Therapy>Phytoestrogens and Herbal Supplements>Additional Herbal Therapies for Symptoms of Meno-pause>Black Cohosh*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/menopause#TOPIC_I1N_QVV_4ZB (geraadpleegd op 2025-07-14)
67. **Dynamed**, *Misoprostol>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/misoprostol (geraadpleegd op 2023-12-21)
68. **BMJ Best Practice**, *Premature labour>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1002/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-15)
69. **Dynamed**, *Tocolytics for Treatment of Preterm Labor>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/tocolytics-for-treatment-of-preterm-labor (geraadpleegd op 2024-01-15)
70. **Dynamed**, *Tocolytics for Treatment of Preterm Labor>Calcium Channel Blockers>Side effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/tocolytics-for-treatment-of-preterm-labor#NIFEDSE (geraadpleegd op 2024-01-15)
71. **Prescrire Rédaction**, *Nifédipine (Mapakna LP°) et menace d'accouchement prématuré*, La Revue Prescrire, 2024
72. **BMJ Best Practice**, *Infertility in women>Treatment algorithm (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/498/treatment-algorithm
73. **BMJ Best Practice**, *Miscarriage>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/666/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-15)
74. **Dynamed**, *Mifepristone>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mifepristone (geraadpleegd op 2024-01-15)
75. **BMJ Best Practice**, *Miscarriage>Evidence*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/666/evidence (geraadpleegd op 2024-01-15)
76. **Donnez Jacques ; Taylor Hugh S. ; Stewart Elizabeth A. ; Bradley Linda ; Marsh Erica ; Archer David ; Al-Hendy Ayman ; Petraglia Felice ; Watts Nelson ; Gotteland Jean-Pierre ; Bestel Elke ; Terrill Paul ; Loumaye Ernest ; Humberstone Andrew ; Garner Elizabeth**, *Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01475-1|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622014751?via%3Dihub
77. **Drug and Therapeutics Bulletin**, ▼*Ryeqo for treatment of uterine fibroids*, Drug Ther Bull, 2025, https://dtb.bmj.com/content/dtb/63/1/6.full.pdf
78. **Dynamed**, *Endometriosis-Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/endometriosis#TOPIC_YGJ_P4N_PHB (geraadpleegd op 2025-05-02)
79. **Becker Christian M.**, *Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study*, Hum Reprod, 2024

7. Urogenitaal stelsel

7.1. Blaasfunctiestoornissen
7.2. Benigne prostaathypertrofie
7.3. Erectiestoornissen
7.4. Diverse middelen bij urogenitale problemen

De geneesmiddelen gebruikt bij urogenitale infecties worden besproken in hoofdstuk *11.1.*; de middelen gebruikt bij neoplastische aandoeningen worden besproken in *5. Hormonaal stelsel* en in hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*. Soms worden bij bedwateren (*enuresis nocturna*) en nycturie, naast een niet-medicamenteuze aanpak, ook geneesmiddelen gebruikt (vooral desmopressine, *zie 5.6.2.*).

7.1. Blaasfunctiestoornissen

Plaatsbepaling

- Blaasfunctiestoornissen worden in recente literatuur vaak ingedeeld in:
  - Symptomen te wijten aan stoornissen van de vulling van de blaas: inspanningsgebonden incontinentie, overactieve blaas, nycturie, bedwateren.
  - Symptomen te wijten aan problemen met de blaaslediging: obstructie (*zie 7.2.*), sfincterdisfunctie, blaasatonie.
- Blaasfunctiestoornissen komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, vooral naarmate de leeftijd toeneemt (bij 20 tot 40% van de vrouwen ouder dan 50 jaar).[1]
- Hygiënische maatregelen (vochtbeperking 's avonds, gewichtsverlies bij obesitas[2] [3]) worden klassiek aangeraden zonder veel onderbouwing.
- *Overactieve blaas met incontinentie (syn. urge-incontinentie of aandrangincontinentie) of zonder incontinentie*
  - Blaastraining is doeltreffend gebleken in gecontroleerde studies en heeft minimale ongewenste effecten.[4] [5] [6] De risico-baten verhouding is dus positief.
  - Anticholinergica geven een beperkte symptomatische verbetering[7] [8] ; de doeltreffendheid van de verschillende anticholinergica is vergelijkbaar[9] , en er is een belangrijk placebo-effect. Ze lijken niet effectiever dan blaastraining[10] en geven een belangrijk risico op ongewenste effecten.[11] [8] [12]
  - Mirabegron, een β_3-adrenerge receptoragonist, is niet effectiever dan de anticholinergica, maar veroorzaakt minder monddroogte.[13] [14] [14] [15] [16] Zeldzame cardiovasculaire ongewenste effecten (hypertensie, CVA) zijn beschreven [*zie Folia januari 2019*].
  - Vibegron, ook een β3-adrenerge receptoragonist, lijkt iets effectiever dan placebo en even effectief als tolterodine (anticholinergica). Vibegron gaf niet meer cardiovasculaire bijwerkingen dan placebo of tolterodine. Het onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid werd echter op korte termijn en bij een beperkt aantal patiënten uitgevoerd, wat studies op langere termijn en op grotere schaal noodzakelijk maakt.
  - Botulinetoxine (*zie 10.8.*). De effectiviteit van botulinetoxine bij het verminderen van het gemiddelde aantal episoden van aandrangsincontinentie is vergelijkbaar met die van anticholinergica, maar het gaat gepaard met een hogere incidentie van blaasfunctiestoornissen en urineweginfecties.[17] Gezien deze afweging tussen risico en baten wordt het gebruik van botulinetoxine beperkt tot gevallen van therapieresistente blaasdisfunctie.
- *Inspanningsincontinentie (syn. stressincontinentie)*
  - Bekkenbodemoefeningen zijn in klinische studies doeltreffend gebleken in de behandeling van inspanningsincontinentie.[18] [19] De oefeningen worden daarom als basis van de behandeling gezien.[20] [6] Medicatie heeft geen belangrijke rol vanwege de beperkte doeltreffendheid en de hoge kans op ongewenste effecten.

- Duloxetine (een antidepressivum, *zie 10.3.2.2.*) wordt soms *offlabel* gebruikt bij inspanningsincontinentie. Gezien het beperkt effect en de frequente ongewenste effecten is de risico-batenverhouding van duloxetine negatief.[21]

- *Blaasatonie*: bethanechol, een parasympathicomimeticum, heeft behandeling van blaasatonie als indicatie in de SKP. De werkzaamheid ervan is echter beperkt en de behandeling gaat vaak gepaard met ongewenste effecten.[22] Alfa-blokkers tonen in studies bij blaasatonie een toename van de hoeveelheid uitgeplaste urine[23] en een vermindering van het blaasresidu[23 24] , maar ze hebben geen invloed op de blaascontractiliteit en deze indicatie wordt niet in de SKP vermeld.
- *Overloopincontinentie*: de aanpak hangt af van de etiologie, en vergt dikwijls intermitterende zelfsondage[25] of een chirurgische ingreep.[26 27]

7.1.1. Middelen bij overactieve blaas

Plaatsbepaling

- *Zie 7.1.* voor de verschillende benaderingen van overactieve blaas.
- Anticholinergica geven een beperkte symptomatische verbetering.[7 8] de doeltreffendheid van de verschillende anticholinergica is vergelijkbaar[9] , en er is een belangrijk placebo-effect. Ze lijken niet effectiever dan blaastraining [10] en geven een belangrijk risico op ongewenste effecten.[11 8]
- Mirabegron, een β3-adrenerge receptoragonist, is niet effectiever dan de anticholinergica, maar veroorzaakt minder monddroogte.[13 14 15 16] Zeldzame cardiovasculaire ongewenste effecten (hypertensie, CVA) zijn beschreven [*zie Folia januari 2019*].
- Vibegron, ook een β3-adrenerge receptoragonist, lijkt iets effectiever dan placebo en even effectief als tolterodine (anticholinergicum). Vibegron gaf niet meer cardiovasculaire bijwerkingen dan placebo of tolterodine. Het onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid werd echter op korte termijn en bij een beperkt aantal patiënten uitgevoerd, wat studies op langere termijn en op grotere schaal noodzakelijk maakt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Urge-incontinentie door overactieve blaas.

Contra-indicaties

- Darifenacine, desfesoterodine, fesoterodine, oxybutynine (ook transdermaal en intravesicaal), propiverine, solifenacine, tolterodine: deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Mirabegron: ongecontroleerde ernstige hypertensie.
- Darifenacine, desfesoterodine, fesoterodine, propiverine, solifenacine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Darifenacine, desfesoterodine, fesoterodine, oxybutynine (ook transdermaal en intravesicaal), propiverine, solifenacine, tolterodine: perifere en centrale anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*) : droge mond, obstipatie, urineretentie, duizeligheid, cognitieve stoornissen. Met oraal oxybutynine bestaat er een groter risico van monddroogte dan met oxybutynine transdermaal of met de nieuwere anticholinergica.
- Oxybutynine: ook zeer frequent slaperigheid.
- Oxybutynine transdermaal: ook huidreacties.
- Mirabegron: urineweginfecties, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, tachycardie, voorkamerfibrillatie; zelden: ernstige arteriële hypertensie, hypertensieve crisis, cerebrovasculaire en cardiale events.
- Vibegron: urineweginfecties, hoofdpijn, constipatie, diarree en misselijkheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** 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:** oxybutynine heeft een kortere halfwaardetijd dan de andere anticholinergica en ondergaat een belangrijk eerstepassage-effect ter hoogte van de lever. Gebruik tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van de andere anticholinergica tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Bij incontinentieklachten: een medicatiebeoordeling uitvoeren. Voorstellen om, indien mogelijk, de chronische behandelingen te stoppen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de klachten.
- Ook bij ouderen is de aanpak in eerste instantie niet medicamenteus.
- Ouderen zijn extra gevoelig voor anticholinerge effecten (onder andere cognitieve effecten).
- Dosisaanpassing vereist bij ernstige nierinsufficiëntie voor de meeste producten.
- Deze middelen geven aanleiding tot heel wat interacties.
- Binnen deze groep wordt geen enkel geneesmiddel opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is. Voor anticholinergica is de klinische relevantie van het gevonden effect twijfelachtig. De risico-batenverhouding is des te ongunstiger bij ouderen met polyfarmacie

Interacties

- Anticholinergica: verhoogd risico van anticholinerge effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (o.a. antipsychotica, antidepressiva), en verminderd effect van gastroprokinetica.
- Darifenacine is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Desfesoterodine, fesoterodine, oxybutynine en solifenacine zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Mirabegron is een inhibitor van CYP2D6 en een substraat van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Tolterodine is een substraat van CYP2D6 en van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Vibegron is een substraat van CYP3A4 en P-gp, en een P-gp-inhibitor (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Mirabegron: Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is afhankelijk van de graad van nier-of leverinsufficiëntie een dosisaanpassing vereist (zie SKP); controle van de bloeddruk vóór de start van de behandeling, en regelmatige controle tijdens de behandeling worden aanbevolen [*zie Folia januari 2016* en *Folia januari 2019*].

7.1.2. Middelen bij blaasatonie

Bethanechol, een parasympathicomimeticum, is een quaternair ammoniumderivaat van acetylcholine.

Plaatsbepaling

- *Zie 7.1.* voor de verschillende benaderingen van blaasatonie.
- Bethanechol, een parasympathicomimeticum, heeft behandeling van blaasatonie als indicatie in de SKP. De werkzaamheid ervan is echter beperkt en de behandeling gaat vaak gepaard met ongewenste effecten.[22]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Postoperatieve urineretentie.
- Blaasatonie bij neurologische aandoeningen.
- Aanvullende behandeling bij revalidatie van de blaasfunctie.

Contra-indicaties

- Urogenitale of gastro-intestinale obstructie, astma.

Ongewenste effecten

- Cholinerge stimulatie (nausea, braken, zweten, speekselvloed, onwillekeurige mictie of defecatie, bronchospasme, bradycardie, hypotensie).

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

7.2. Mictieklachten bij mannen

Plaatsbepaling

- Mictieklachten bij de man hebben, volgens de huidige opvattingen, een multifactoriële oorzaak en zijn niet uitsluitend gerelateerd aan benigne prostaathypertrofie. Er is trouwens geen lineair verband tussen de omvang van prostaathypertrofie en de ernst van de symptomen bij de patiënt.[28]
- Urineklachten bij mannen kunnen zich uiten in moeilijkheden bij het plassen (obstructieve klachten) of in het ophouden van urine (plotselinge aandrang en urineverlies). Gezien het wisselende patroon van deze mictieklachten bij mannen kan een afwachtende houding worden aangenomen. Bij veel patiënten volstaat het algemene adviezen te geven, zoals vochtinname beperken, stoppen met roken of behandelen van obstipatie, en uit te leggen dat het effect van de geneesmiddelen louter symptomatisch is.[29]
- Veel geneesmiddelen (antihistaminica, bronchodilatatoren, anticholinergica, sympathomimetica, antidepressiva, diuretica, …) kunnen mictieklachten veroorzaken of verergeren.
- Kinesitherapie, en meer specifiek blaastraining (niet-invasieve techniek), is vooral onderzocht bij vrouwen voor urge-incontinentie.[30] [31] De beschikbare evidentie van effectiviteit bij mannen is beperkt en betreft vooral onderzoek bij mannen die een radicale prostatectomie hebben ondergaan.
- Gedragstherapie op vlak van levenswijze kan helpen om het aantal micties te verminderen.[32] [31]
- Medicamenteuze behandeling:
  - α1-blokkers (*zie 7.2.1.*)
    - De diverse alfa1-blokkers zijn bij matige tot ernstige symptomen van prostaathypertrofie de meest bestudeerde geneesmiddelen. Ze geven een beperkte winst op scores en urodynamische parameters.[33] De winst treedt op binnen de maand.[33] De verschillende α1-blokkers hebben waarschijnlijk een vergelijkbare doeltreffendheid.[33] Ze beïnvloeden het prostaatvolume niet.[33]
    - Alfuzosine, silodosine en tamsulosine zijn enkel geregistreerd voor gebruik bij benigne prostaathypertrofie. Terazosine is ook geregistreerd voor gebruik bij hypertensie.
    - Silodosine heeft een hogere selectiviteit voor de α1-receptoren in de prostaat en urethra. Het is onduidelijk of dit een klinisch voordeel biedt. Er werden systemische ongewenste effecten gemeld, zoals hypotensie.[34]
  - 5α-reductase-inhibitoren (*zie 7.2.2.*)
    - 5α-reductase-inhibitoren hebben een beperkt en traag optredend effect op de symptomen. Het duurt 6 maanden vooraleer hun effect kan worden geëvalueerd.[32] Ze kunnen bij patiënten met een sterk vergrote prostaat (≥ 30 ml op echo) het risico van urinaire retentie verminderen.[33] Na het stoppen van de behandeling neemt het prostaatvolume weer toe.[33]
  - Combinatietherapie (*zie 7.2.3.*)
    - α_1-blokker + 5α-reductase-inhibitor
      - Ten opzichte van placebo biedt deze associatie enkel een verbetering van de urinaire klachten bij een sterk vergrote prostaat (prostaatvolume > 40 ml).
      - Ten opzichte van alleen een α_1-blokker reduceert de associatie de kans op progressie van

symptomen, acute retentie en nood aan heelkunde.[32]
    - Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van deze associatie op de kwaliteit van leven. Het risico van ongewenste effecten is groter met de associatie dan met monotherapie. De ongewenste effecten zijn die van de beide bestanddelen, en een dergelijke vaste associatie laat geen dosisaanpassing toe.
  - Solifenacine (een anticholinergicum, *zie 7.1.1.*) + tamsulosine: studies onderzochten de mogelijke meerwaarde van deze associatie ten opzichte van een α_1-blokker in monotherapie, maar de resultaten zijn tegenstrijdig.[33] De ongewenste effecten zijn die van de beide bestanddelen, en een dergelijke vaste associatie laat geen dosisaanpassing toe.[33]
- Tadalafil (*zie 7.3.1.*)
  - Met laaggedoseerd tadalafil (5 mg/dag), dat ook erectiestoornissen als indicatie heeft, werd een bescheiden effect gevonden op de symptomen van benigne prostaathypertrofie.[33]
- *Serenoa repens*-extract (*zie 7.2.4.*)
  - *Serenoa repens* (syn. *Sabal serrulata* of zaagpalm) gaf in enkele studies een resultaat vergelijkbaar met finasteride en α_1-blokkers.[35] In een Cochrane-review vond men geen superioriteit ten opzichte van placebo.[36]
- Invasieve behandeling, waaronder chirurgie[32] , is bij onvoldoende respons van een medicamenteuse aanpak of bij ernstige symptomen of complicaties vaak noodzakelijk.

7.2.1. Alfa$_1$-blokkers

Alfa$_1$-blokkers hebben een relaxerend effect op de gladde spiercellen ter hoogte van de prostatische urethra en de blaashals, maar ook ter hoogte van de bloedvaten.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaats van geneesmiddelen bij mictieklachten, *zie 7.2.*
- De diverse alfa1-blokkers zijn bij matige tot ernstige symptomen van prostaathypertrofie de meest bestudeerde geneesmiddelen. Ze geven een beperkte winst op scores en urodynamische parameters.[33] De winst treedt op binnen de maand.[33] De verschillende α1-blokkers hebben waarschijnlijk een vergelijkbare doeltreffendheid.[33] Ze beïnvloeden het prostaatvolume niet.[33]
- Alfuzosine, silodosine en tamsulosine zijn enkel geregistreerd voor gebruik bij benigne prostaathypertrofie. Terazosine is ook geregistreerd voor gebruik bij hypertensie.
- Silodosine heeft een hogere selectiviteit voor de α1-receptoren in de prostaat en urethra. Het is onduidelijk of dit een klinisch voordeel biedt. Er werden systemische ongewenste effecten gemeld, zoals hypotensie.[34]
- Alfa-blokkers (vooral tamsulosine) worden soms *offlabel* gebruikt bij niersteenkolieken om steenlozing te versnellen. Er zijn studies die succes rapporteren bij stenen groter dan 5 mm.[37]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Benigne prostaathypertrofie.
- Terazosine: ook hypertensie.

Contra-indicaties

- Antecedenten van orthostatische hypotensie of van syncope.
- Alfuzosine, tamsulosine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Orthostatische hypotensie en duizeligheid, vooral bij ouderen en bij associatie met andere antihypertensiva.
- Moeheid en sedatie, hoofdpijn.
- Ejaculatiestoornissen (retrograde ejaculatie, vooral met silodosine, of afwezige ejaculatie).

- *Floppy Iris Syndrome* tijdens operatieve behandeling van cataract.
- Tamsulosine: ook allergische reacties (jeuk, rash, zelden angioneurotisch oedeem).

Oudere patiënten

- Bij incontinentieklachten: een medicatiebeoordeling uitvoeren. Voorstellen om, indien mogelijk, de chronische behandelingen te stoppen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de klachten.
- Ouderen zijn gevoeliger voor het risico van orthostatische hypotensie met alfa1-blokkers.
- Bij sommige alfa-blokkers is een dosisaanpassing noodzakelijk bij matig en bij ernstig nierlijden.
- Binnen deze groep wordt geen enkel geneesmiddel opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongustig is.

Interacties

- Meer uitgesproken orthostatische hypotensie bij associëren met andere antihypertensiva, nitraten, molsidomine en fosfodiësterase type 5-inhibitoren.
- Silodosine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Tamsulosine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Waarschuwen voor mogelijke orthostatische hypotensie bij de start van de behandeling; de dosis langzaam verhogen.

7.2.2. 5-alfa-reductase-inhibitoren

Finasteride en dutasteride verminderen het prostaatvolume door remming van de omzetting van testosteron tot dihydrotestosteron.

Plaatsbepaling

- 5α-reductase-inhibitoren hebben een beperkt en traag optredend effect op de symptomen. Het duurt 6 maanden vooraleer hun effect kan worden geëvalueerd.[32] Ze kunnen bij patiënten met een sterk vergrote prostaat (⩾ 30 ml op echo) het risico van urinaire retentie verminderen.[33] Na het stoppen van de behandeling neemt het prostaatvolume weer toe.[33]
- Finasteride wordt in lage dosis ook soms *offlabel* gebruikt bij *alopecia androgenetica*. De risico-batenverhouding bij deze indicatie is negatief: het effect is tijdelijk en beperkt, en er is een suïciderisico [*zie Folia februari 2023* en *Folia juni 2025*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Benigne prostaathypertrofie met prostaatvolume ⩾ 30 ml.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap of zwangerschapswens (SKP, zie ook de rubriek** *"Zwangerschap en borstvoeding"***).**
- Leeftijd < 18 jaar.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Anti-androgene effecten: frequente en zelden onomkeerbare seksuele stoornissen (erectiestoornissen, verminderde libido, ejaculatiestoornissen), gynaecomastie, pijn ter hoogte van de testes.
- Gewichtstoename.
- Rash.
- Depressie, zelfmoordgedachten, *post-finasteridesyndroom* [*zie Folia februari 2023* en *Folia juni 2025*].
- Daling van het prostaatspecifiek antigeen (PSA), waarmee rekening moet gehouden worden bij screening naar prostaatcarcinoom. Het percentage aan vrij PSA wordt niet beïnvloed en kan worden gebruikt als

parameter zonder dat aanpassingen nodig zijn.
- Vermoeden van verhoogd risico van borstkanker bij mannen [*zie Folia november 2010*].
- Er is blijvend controverse rond het verhoogd risico van hooggradige prostaattumoren in observationeel onderzoek.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Finasteride en dutasteride kunnen ernstige afwijkingen van de mannelijke foetus veroorzaken. Ze worden opgenomen door de huid en mogen dus niet worden gemanipuleerd of toegediend door vrouwen die zwanger zijn of een zwangerschapswens hebben.
- **Mannen met kinderwens:**
  - Langdurig gebruik van finasteride (ook in de lage doses bij alopecie, *offlabel*) en dutasteride kan de spermakwaliteit negatief beïnvloeden (reversibel) [*zie Folia mei 2024*].
  - Aangezien de concentratie die in het sperma terechtkomt, zeer klein is, is het gebruik van een condoom volgens onze standaardbronnen niet nodig.
- **Borstvoeding:** het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij incontinentieklachten: een medicatiebeoordeling uitvoeren. Voorstellen om, indien mogelijk, de chronische behandelingen te stoppen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de klachten.
- Binnen deze groep wordt geen enkel geneesmiddel opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Dutasteride is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het is aanbevolen prostaatkanker uit te sluiten vooraleer een behandeling te starten.

7.2.3. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaats van geneesmiddelen bij mictieklachten, *zie 7.2.*
- α_1-blokker + 5α-reductase-inhibitor:
  - Ten opzichte van placebo biedt deze associatie enkel een verbetering van de urinaire klachten bij een sterk vergrote prostaat (prostaatvolume > 40 ml).
  - Ten opzichte van alleen een α1-blokker reduceert de associatie de kans op progressie van symptomen, acute retentie en nood aan heelkunde.[32]
  - Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van deze associatie op de kwaliteit van leven. Het risico van ongewenste effecten is groter met de associatie dan met monotherapie. De ongewenste effecten zijn die van de beide bestanddelen, en een dergelijke vaste associatie laat geen dosisaanpassing toe.
- Solifenacine + tamsulosine: associatie van een anticholinergicum (*zie 7.1.1.*) en een alfa-1 blokker. Studies onderzochten de mogelijke meerwaarde van deze associatie ten opzichte van een α1-blokker in monotherapie, maar de resultaten zijn tegenstrijdig.[33] De ongewenste effecten zijn deze van de beide bestanddelen, en een dergelijke vaste associatie laat geen dosisaanpassing toe.[33]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Benigne prostaathypertrofie, bij matige tot ernstige symptomen of wanneer monotherapie niet effectief

is.

Contra-indicaties

- **Associaties met dutasteride**
  - **Zwangerschap of zwangerschapswens (SKP, zie ook de rubriek** *"Zwangerschap en borstvoeding"***).**
  - Leeftijd < 18 jaar.
  - Leverinsufficiëntie (SKP).
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Dutasteride kan ernstige afwijkingen van de mannelijke foetus veroorzaken. Het wordt opgenomen door de huid en mag dus niet worden gemanipuleerd of toegediend door vrouwen die zwanger zijn of een zwangerschapswens hebben.
- **Mannen met kinderwens:**
  - Langdurig gebruik van dutasteride kan de spermakwaliteit negatief beïnvloeden (reversibel) [*zie Folia mei 2024*].
  - Aangezien de concentratie die in het sperma terechtkomt, zeer klein is, is het gebruik van een condoom volgens onze standaardbronnen niet nodig.
- **Borstvoeding:** het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Ouderen zijn gevoeliger voor het risico van orthostatische hypotensie met alfa1-blokkers. Bij incontinentieklachten: een medicatiebeoordeling uitvoeren. Voorstellen om, indien mogelijk, de chronische behandelingen te stoppen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de klachten.
- Solifenacine is (sterk) anticholinerg: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).
- Binnen deze groep wordt geen enkel geneesmiddel opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

7.2.4. Middelen op basis van planten

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaats van geneesmiddelen bij mictieklachten, *zie 7.2.*
- *Serenoa repens* (syn. *Sabal serrulata* of zaagpalm, vergund op basis van traditioneel gebruik) gaf in enkele studies een resultaat vergelijkbaar met finasteride en α_1-blokkers.[35] In een Cochrane-review vond men geen superioriteit ten opzichte van placebo.[36]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Mictieklachten door benigne prostaathypertrofie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.

Oudere patiënten

- Bij incontinentieklachten: een medicatiebeoordeling uitvoeren. Voorstellen om, indien mogelijk, de chronische behandelingen te stoppen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de klachten.
- Binnen deze groep wordt geen enkel geneesmiddel opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Bijzondere voorzorgen

- Inname tijdens de maaltijd is aanbevolen om het risico op gastro-intestinale ongewenste effecten te beperken.

7.3. Erectiestoornissen

Plaatsbepaling

- Erectiestoornissen nemen toe met de leeftijd en vooral vanaf 40 jaar. Ze kunnen gepaard gaan met problemen met premature ejaculatie.[38]
- Niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop, gewichtsverlies bij obesitas, beperking van het alcoholgebruik en lichaamsbeweging hebben een positief effect op erectiestoornissen.[38]
- Het gebruik van bepaalde medicatie, zoals 5-alfa-reductase remmers (ook in lage doses), antidepressiva, antipsychotica en sommige antihypertensiva (bijvoorbeeld beta-blokkers en calciumantagonisten), kan erectiestoornissen als ongewenst effect hebben.[39]
- In geval van erectiestoornissen van voornamelijk psychische oorsprong raden de richtlijnen aan om de patiënt uitleg en advies te geven en zo nodig door te verwijzen naar een seksuoloog voor opvolging, individueel of als koppel. Medicatie kan nuttig zijn als kortdurende ondersteuning.[40]
- Fosfodiësterade type 5-inhibitoren zijn effectief bij de behandeling van erectiestoornissen van voornamelijk somatische oorsprong.[38]
- Intracaverneuze injecties en lokale toediening van alprostadil zijn een optie voor patiënten bij wie fosfodiësterade type 5-inhibitoren onvoldoende werkzaam blijken.[38]
- Yohimbine wordt sinds lange tijd gebruikt bij erectiestoornissen, maar de werkzaamheid ervan is in deze indicatie niet bewezen.[41]

7.3.1. Fosfodiësterase type 5-inhibitoren

Avanafil, sildenafil, tadalafil en vardenafil leiden bij seksuele stimulatie tot erectie.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaats van geneesmiddelen bij erectiestoornissen, *zie 7.3*.
- Fosfodiësterade type 5-inhibitoren zijn effectief bij de behandeling van erectiestoornissen van voornamelijk somatische oorsprong.[42]
- Met laaggedoseerd tadalafil (5 mg/dag), dat ook erectiestoornissen als indicatie heeft, werd een bescheiden effect gevonden op de symptomen van benigne prostaathypertrofie.[33]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Erectiestoornissen van diverse oorsprong.
- Tadalafil 5 mg: ook benigne prostaathypertrofie.
- Sildenafil en tadalafil: ook arteriële pulmonale hypertensie.

Contra-indicaties

- **Gebruik samen met nitraten, molsidomine, α_1-blokkers of riociguat (risico van ernstige hypotensie).**
- Hypotensie (< 90 mmHg systolisch), instabiele angor, recent cerebrovasculair accident of myocardinfarct.
- Ischemische optische neuropathie.
- Sikkelcelanemie.
- Avanafil: ook ernstige nierinsufficiëntie.
- Avanafil, sildenafil, vardenafil: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, warmte-opwellingen, dyspepsie, nausea.

- Hypotensie, duizeligheid; zelden cerebrovasculair accident, TIA en myocardinfarct.
- Tijdelijke visusstoornissen; gevallen van ischemische optische neuropathie en chorioretinitis zijn gerapporteerd.
- Priapisme (vooral bij anatomische afwijkingen van de penis of bij sikkelcelanemie).
- Verergering van slaapapneu.
- Syndroom van Stevens-Johnson.

Oudere patiënten

- Bij ouderen moet men extra voorzichtig zijn vanwege mogelijke ongewenste effecten en contra-indicaties.
- Bij deze middelen zijn veel interacties gemeld.
- Bij al deze middelen is dosisaanpassing noodzakelijk bij ernstig nierlijden.
- Binnen deze groep wordt geen enkel geneesmiddel opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- **Ernstige hypotensie bij associëren met antihypertensiva, nitraten, molsidomine, α_1-blokkers of riociguat** (*zie ook rubriek "Contra-indicaties"*).
- Fosfodiësterase type 5-inhibitoren zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Avanafil: risico op hypotensie bij gelijktijdige inname van alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Leverinsufficiëntie: een dosisverlaging kan nodig zijn bij lichte leverinsufficiëntie. Ernstige leverinsufficiëntie is een contra-indicatie voor avanafil, sildenafil en vardenafil. De gegevens voor tadalafil zijn beperkt (SKP).
- Bij troebele visus of visusverlies moet de behandeling worden stopgezet.
- In sommige bronnen wordt aangeraden de behandeling te onderbreken drie dagen vóór een chirurgische ingreep, om het risico van hypotensie tijdens anesthesie te beperken.

Posologie

- Deze middelen dienen 30 minuten à 1 uur voor de seksuele betrekkingen te worden ingenomen. Het effect van avanafil, sildenafil en vardenafil houdt enkele uren aan; tadalafil werkt meer dan 24 uur door zijn langere halfwaardetijd.

7.3.2. Yohimbine

Plaatsbepaling

- Voor de plaats van geneesmiddelen bij erectiestoornissen, *zie 7.3.*.
- Yohimbine heeft geen bewezen effect op erectiestoornissen.[41]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Erectiele dysfunctie van onder andere psychische oorsprong (maar zie Plaatsbepaling).

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Glaucoom.
- Psychische stoornissen, zoals affectieve stoornis en paniekstoornis.
- Instabiele cardiovasculaire toestanden.

Ongewenste effecten

- Tachycardie bij hoge doses.
- Hoofdpijn, slapeloosheid, angst, agitatie, prikkelbaarheid.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Polyurie.

Oudere patiënten

- Bij ouderen moet men extra voorzichtig zijn vanwege mogelijke ongewenste effecten en contra-indicaties.
- Binnen deze groep wordt geen enkel geneesmiddel opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Versterkt het effect van tricyclische antidepressiva.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij vaat- of bloeddrukstoornissen.
- Bij langdurig gebruik wordt aanbevolen om de bloeddruk te controleren.
- Bij nierinsufficiëntie wordt aanbevolen om de nierfunctie te controleren, vanwege het risico op verslechtering.
- Voorzichtigheid is geboden bij peptische ulcera, vanwege het risico op verhoogde maagzuursecretie.

7.3.3. Alprostadil

Alprostadil (prostaglandine E_1) heeft vasodilaterende eigenschappen. De hieronder vermelde specialiteiten zijn bedoeld voor intracaverneuze of intra-urethrale toediening.
Een specialiteit op basis van alprostadil voor intraveneuze toediening (*zie 1.15.1.*) wordt gebruikt voor het openhouden van de *ductus arteriosus* bij neonati met bepaalde congenitale hartafwijkingen.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaats van geneesmiddelen bij erectiestoornissen, *zie 7.3.*
- Intracaverneuze injecties en lokale toediening van alprostadil zijn een optie voor patiënten bij wie fosfodiësterade type 5-inhibitoren onvoldoende werkzaam blijken.[38]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Erectiestoornissen.

Contra-indicaties

- Risico van verlengde erectie (bv. bij sikkelcelanemie, multipel myeloom, leukemie, trombocytose).
- Penismisvorming, urethritis, balanitis.
- Orthostatische hypotensie, syncope.
- Instabiele cardiovasculaire toestanden.
- Intracaverneus: penisprothese.

Ongewenste effecten

- Pijn, priapisme.
- Intra-urethraal
  - Lokale reacties: branderig gevoel, jeuk, erytheem, huiduitslag (ook bij de partner).
  - Duizeligheid, hypotensie.
- Intracaverneus

- Lokale reacties: hematoom, erytheem.
- Penisfibrose, inclusief ziekte van Peyronie.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- Mogelijk verhoogd risico op priapisme bij associëren met andere behandelingen voor erectiestoornissen.
- Mogelijk verhoogd risico op cardiovasculaire effecten bij associëren met fosfodiësterase type 5-inhibitoren.
- Verminderd effect van alprostadil bij associëren met vasoconstrictoren.
- Risico op hypotensie bij associëren met antihypertensiva.
- Risico op hematurie bij associëren met antiaggregantia of anticoagulantia.

Bijzondere voorzorgen

- De patiënt waarschuwen dat hij onmiddellijk een arts moet raadplegen in geval van priapisme (erectie ⩾ 4u).
- Voorzichtigheid is geboden bij situaties waarin de gevolgen van hypotensie of syncope ernstig kunnen zijn (bv. voertuigen besturen, valrisico).

7.4. Premature ejaculatie

Plaatsbepaling

- Premature ejaculatie komt vooral voor bij jonge mannen. Het kan ook op latere leeftijd voorkomen, vaak in combinatie met erectiestoornissen.[38 43]
- De aanpak is vooral niet-medicamenteus en berust op een correcte voorlichting over seksualiteit, het leren controleren van de ejaculatie en/of psychologische opvolging, individueel of als koppel.[43]
- Zijn niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende effectief of zijn er gevolgen voor de levenskwaliteit, dan kan een medicamenteuze behandeling worden toegevoegd.[43]
- Chronisch *offlabel* gebruik van bepaalde SSRI's kan het ejaculatiemoment uitstellen, maar geeft wel een risico op de ongewenste effecten van SSRI's. Paroxetine, sertraline en fluoxetine zijn het best onderbouwd.[43] Dapoxetine is ook een SSRI met premature ejaculatie als enige indicatie in de SKP. Zijn risico-batenverhouding is controversieel [*zie Folia januari 2022* en *10.3.*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Premature ejaculatie.

Contra-indicaties

- Ernstig hartlijden, antecedenten van syncope.
- Antecedenten van bipolaire stoornissen of van ernstige depressie.

Ongewenste effecten

- Die van de SSRI's (*zie 10.3.1.*).
- Duizeligheid, hoofdpijn, nausea (zeer frequent).

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- Dapoxetine is een SSRI: farmacodynamische interacties met MAO-inhibitoren en met andere middelen met serotoninerge werking zijn mogelijk (*zie 10.3.1.*).
- Risico van ernstige hypotensie, toename van sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen of bij orthostatische hypotensie.
- Verlaagde epilepsiedrempel bij epilepsiepatiënten.
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van alcohol of partydrugs (SKP).

7.5. Polycysteuze nierziekte

Plaatsbepaling

- Tolvaptan, een vasopressine-antagonist ter hoogte van de nieren, vertraagt de afname van de glomerulaire functie en de progressie van cysten bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte bij volwassenen. Het zou ook het optreden van nierinsufficiëntie kunnen uitstellen.[44 45]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Tolvaptan: vertraging van de progressie van cysten en nierinsufficiëntie bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte bij volwassenen.

Contra-indicaties

- Verhoogde leverenzymwaarden of leverletsel (zie SKP).
- Anurie, volumedepletie, hypernatriëmie.
- Zwangerschap en borstvoeding (SKP).

Ongewenste effecten

- Dorst (zeer vaak), droge mond, polyurie, pollakisurie, nycturie.
- Ernstige dehydratie.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Duizeligheid, hoofdpijn.
- Hypernatriëmie, hyperuricemie en jicht, hyperglykemie.
- Hepatotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van tolvaptan tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties in de SKP.

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Tolvaptan is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Risico op hypernatriëmie bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die natrium bevatten of die het natriumgehalte van het bloed verhogen.

- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van diuretica, vanwege het risico op dehydratie en nierinsufficiëntie.

Bijzondere voorzorgen

- Te controleren:
  - Leverfunctie vóor en tijdens de behandeling.
  - Vochtbalans en elektrolyten.
  - Uricemie vóór en tijdens de behandeling, vanwege het risico op een jichtaanval.
  - Glykemie bij diabetici.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie neemt het risico op leverschade toe.
- Aanbevolen wordt om al vanaf de eerste tekenen van dorst water te drinken en om 1 tot 2 glazen te drinken voor het slapengaan en bij elke nycturie-episode.

7.6. Preventie van urolithiase

Plaatsbepaling

- Hoewel het bewijs hiervoor beperkt is, worden ter preventie van urolithiase soms de volgende maatregelen voorgesteld: een vochtinname van 2,5 tot 3 liter water per dag voor volwassenen (1 tot 2 liter voor kinderen) en een vezelrijke voeding, arm aan dierlijke eiwitten, vetten of natrium.[46 47]
- Citraatzouten kunnen, door alkalinisatie van de urine, uraat- en cystinestenen oplossen of voorkomen. Ze hebben ook een bewezen effect bij de preventie van de vorming van recidiverende calciumoxalaatstenen, zeker bij patiënten met hypocitraturie.[47]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Alkalinisatie van de urine.

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP), acute dehydratie.
- Hyperkaliëmie, stoornissen in de kaliumexcretie.
- Ulcus pepticum.
- Ernstige myocarditis.
- Metabole alkalose.
- Urineweginfecties door urease-producerende bacteriën.
- Chronische primaire bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij ouderen moet men extra voorzichtig zijn vanwege mogelijke ongewenste effecten, contra-indicaties en een risico op interacties met andere geneesmiddelen.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- Risico op hyperkaliëmie bij gelijktijdige toediening van kaliumsparende diuretica,

aldosteronantagonisten, ACE-inhibitoren, sartanen, NSAID's.
- Risico op toxiciteit bij gelijktijdige toediening van hartglycosiden.
- De alkalinisatie van de urine kan invloed hebben op de excretie van bepaalde geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie SKP).
- Er moet een interval zijn van 2 uur tussen de inname van citraat en de inname van geneesmiddelen die aluminium bevatten (risico op verhoogde opname van aluminium).

Bijzondere voorzorgen

- Let op bij patiënten op streng zoutarm dieet, gezien het hoge natriumgehalte, en bij patiënten met nierinsufficiëntie, gezien het hoge kaliumgehalte.

Referentielijst

1. **Norton P. ; Brubaker L.**, *Urinary incontinence in women*, Lancet, 2006, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399154|http://ac.els-cdn.com/S0140673606679257/1-s2.0-S0140673606679257-main.pdf?_tid=c6990728-0d4e-11e6-958c-00000aacb35f&acdnat=1461854447_00fa036a080d92bd7662ec6707c41795
2. **Michiels B.**, *Gewichtsverlies als behandeling van urine-incontinentie bij overgewicht en obesitas*, Minerva, 2009
3. **Subak L. L. ; King W. C. ; Belle S. H. ; Chen J. Y. ; Courcoulas A. P. ; Ebel F. E. ; Flum D. R. ; Khandelwal S. ; Pender J. R. ; Pierson S. K. ; Pories W. J. ; Steffen K. J. ; Strain G. W. ; Wolfe B. M. ; Huang A. J.**, *Urinary Incontinence Before and After Bariatric Surgery*, JAMA Intern Med, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098620
4. **Wallace S. A. ; Roe B. ; Williams K. ; Palmer M.**, *Bladder training for urinary incontinence in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2004, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973967
5. **Qaseem A. ; Dallas P. ; Forciea M. A. ; et al**, *Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians*, Ann Intern Med, 2014, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25222388|http://annals.org/data/Journals/AIM/930874/0000605-201409160-00010.pdf
6. **error : authors is missing**, *Urinary Incontinence in Women*, BMJ Best Practice, 2025
7. **Stoniute A. ; Madhuvrata P. ; Still M. ; Barron-Millar E. ; Nabi G. ; Omar M. I.**, *Oral anticholinergic drugs versus placebo or no treatment for managing overactive bladder syndrome in adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD003781.pub3
8. **BMJ Best Practice**, *Urinary incontinence in women>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/169/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-26)
9. **Therapeutics initiative**, *Are claims for newer drugs for overactive bladder warranted?*, Therapeutics Letter, 2015
10. **Burgio K. L. ; Goode P. S. ; Johnson T. M. ; et al**, *Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the male overactive bladder treatment in veterans (MOTIVE) trial*, J Am Geriatr Soc, 2011, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092152|http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1532-5415.2011.03724.x/asset/jgs3724.pdf?v=1&t=inkf3m65&s=0b792482f47e4deb0cc7d2bf8e7f7f92c7199aa4
11. **Benner J. S. ; Nichol M. B. ; Rovner E. S. ; et al**, *Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication*, BJU Int, 2010, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912188|http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1464-410X.2009.09036.x/asset/j.1464-410X.2009.09036.x.pdf?v=1&t=inkf65ho&s=0d28b7e6de6d8c565a2fc8848f45e15ce793a0de
12. **Rédaction Prescrire**, *Incontinence urinaire par impériosité*, La Revue Prescrire, 2024
13. **Chen Hsiao-Ling ; Chen Tun-Chieh ; Chang Hsiu-Mei ; Juan Yung-Shun ; Huang Wei-Hsuan ; Pan Hung-Fang ; Chang Yong-Chieh ; Wu Chiou-Mei ; Wang Ya-Ling ; Lee Hsiang Ying**, *Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis.*, World J Urol, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556972
14. **Obloza Aneta ; Kirby Joshua ; Yates Derrick ; Toozs-Hobson Philip**, *Indirect treatment comparison (ITC) of*

medical therapies for an overactive bladder., Neurourol Urodyn, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220521
15. **Chapple Christopher R ; Kaplan Steven A ; Mitcheson David ; Klecka Jiri ; Cummings Jana ; Drogendijk Ted ; Dorrepaal Caroline ; Martin Nancy**, *Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder.*, Eur Urol, 2013, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195283
16. **Kelleher Con ; Hakimi Zalmai ; Zur Richard ; Siddiqui Emad ; Maman Khaled ; Aballéa Samuel ; Nazir Jameel ; Chapple Chris**, *Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis.*, Eur Urol, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29699858
17. **Rédaction Prescrire**, *Incontinences urinaires d'origine médicamenteuse*, La Revue Prescrire, 2015
18. **Culbertson Sandra ; Davis Andrew M**, *Nonsurgical Management of Urinary Incontinence in Women.*, JAMA, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030686
19. **Dumoulin C. ; Cacciari L. P. ; Hay-Smith E. J. C.**, *Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288727
20. **BMJ Best Practice**, *Urinary incontinence in women>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/169/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-14)
21. **Mariappan P. ; Ballantyne Z. ; N'Dow J. M. ; Alhasso A. A.**, *Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2005, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034945
22. **Barendrecht Maurits M ; Oelke Matthias ; Laguna Maria P ; Michel Martin C**, *Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based?*, BJU Int, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233798
23. **Chang Shang-Jen ; Chiang I-Ni ; Yu Hong-Jeng**, *The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty.*, Int J Urol, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721208
24. **Costantini Elisabetta ; Lazzeri Massimo ; Bini Vittorio ; Zucchi Alessandro ; Fioretti Fabrizio ; Frumenzio Emanuela ; Porena Massimo**, *Open-label, longitudinal study of tamsulosin for functional bladder outlet obstruction in women.*, Urol Int, 2009, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19829032
25. **Dynamed**, *Urinary Incontinence in Women>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/urinary-incontinence-in-women#GUID-E1582245-8CC2-4F10-B5EB-A26282572FB8 (geraadpleegd op 2024-06-14)
26. **BMJ Best Practice**, *Obstructive uropathy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/643/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-14)
27. **Dynamed**, *Urinary Retention in Female Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/urinary-retention-in-female-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-06-14)
28. **BMJ Best Practice**, *Benign prostatic hyperplasia>Aetiology*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/208/aetiology (geraadpleegd op 2024-09-04)
29. **Brown C. T. ; Yap T. ; Cromwell D. A. ; Rixon L. ; Steed L. ; Mulligan K. ; Mundy A. ; Newman S. P. ; van der Meulen J. ; Emberton M.**, *Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial*, BMJ, 2007, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949|http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1764065/pdf/bmj-334-7583-res-00025-el.pdf
30. **Dynamed**, *Lower Urinary Tract Symptoms in Male Adults - Approach to the Patient*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/lower-urinary-tract-symptoms-in-male-adults-approach-to-the-patient (geraadpleegd op 2023-09-08)
31. **Wei John T. ; Dauw Casey A. ; Brodsky Casey N.**, *Lower Urinary Tract Symptoms in Men: A Review*, JAMA, 2025, https://doi.org/10.1001/jama.2025.7045|https://watermark.silverchair.com/jama_wei_2025_rv_250017_1752006573.45826.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA0QwggNABgkqhkiG9w0BBwagg

gMxMIIDLQIBADCCAyYGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMFzQ84tJ47mxv65a2AgEQgIIC94L6hR3uzm-V3x302fcST9W0i29HRmdtUFUElpLftIKjINVpJhQ-C_-rwyioTAIOh77Hgiy6uHbrqH6ZhpmpaqEn_KYYlc7w-W-p8Hc_VW7i7kG2V-CXoeR0_ShpT7tOLaQR2RZFZ_vjfX-O3qiW_zvdaJGbWPX1q3ci8kwWhix5i9Y2vgXEe_kdlb0ThR44cdhc365csZd7XUv9z_SFVJycTZVaIQ-JE_SZKz80scn3C76eKJJl_7PtjEHkRJClnh1DVDlqFE0wJ1buth62QwuwdtUFMsoYjd9N0tbGC3wxPXFkNx2TkU2LD2CJte3ubQjoCjEDbHIGA3Hyp13STEBvakqcLcZpAIZFBR9YBPmSClPxw5VfxWnqcuFDo2wTmRy7a1hIbd22nj5b3bOQ2vGnneHI5sScCK5Yxb5r8FRWzQARtO-eDuO6ppeb9FzE0wlIsDUiTGHYc0O4Adwp_Gme2ZPxgtgK_wqYtNPNbhMMeHu3DrLEnRZNE1MDaFUfiwWkmyQVbDVcQmH6DGnqSnmUqPUGQHKyIgyQpO4b5KX85GFoQT3k3_fRGbp_BgQP1YZKgIvFi9TbwkdAKGOEoEhiffo4pHueY6HglDIJ0VHLEIylEx8OLnvwP83j4tUvMoz9KT7shY0EL1glqrPHQnvZMGH3nnHPZD-vRcRl5_rUvaLOsjayfEBszn-tlaiMCfWdHR0_EFJTeaY4en_2RGsCJdy4rUUX7YFRjKLuIcnysmCu9AWc8zceB4pDS67ypykvt_bj0EP_xUDWnhioPAOnGaaX3759fN8adYOehi27Fw7YOTV1dPfUUpnOSQA4i6LRkOdqh5Yh-H9SiF8qv-PTz7Au1i5bbimWHBgEZM1TJW7KOihI9Cmg1axJzipB_dC9jA4xLOqWzE4SoNaMUo_ZM4eO8oT36YsnyGon5ZhLM1jEIZFCN7Ls4AlAYqOlXqQczv8qkAhbobf6qcA_uYeeY_UBNvNUOvfD1hPWObvf7cfbEg1fw

32. **BMJ Best Practice**, *Benign prostatic hyperplasia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/208/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-14)
33. **Cornu JN ; Gacci M ; Hashim H ; Hermann TRW ; Malde s ; et al.**, *EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)*, https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts (geraadpleegd op 2024-04-01)
34. **BCFI**, *Nieuwigheden 2011: stand van zaken 5 jaar later*, Folia Pharmacotherapeutica, 2017
35. **Wilt T. ; Ishani A. ; Mac Donald R.**, *Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia*, Cochrane Database Syst Rev, 2002, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137626
36. **Franco J. V. A. ; Trivisonno L. ; Sgarbossa N. J. ; Alvez G. A. ; Fieiras C. ; Escobar Liquitay C. M. ; Jung J. H.**, *Serenoa repens for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD001423.pub4
37. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-06-14)
38. **error : authors is missing**, *Erectile dysfunction*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/213/management-approach (geraadpleegd op 2024-09-18)
39. **Worst Pills Best Pills**, *Drug-Induced Sexual Dysfunction in Men*, Worst Pills, Best Pills, 2022
40. **Lowy Michael ; Ramanathan Vijayasarathi**, *Erectile dysfunction: causes, assessment and management options*, Australian Prescriber, 2022
41. **Dynamed**, *Erectile Dysfunction>Management>Medications>Other Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/erectile-dysfunction#OTHER_MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-06-14)
42. **BMJ Best Practice**, *Erectile dysfunction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/213/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-14)
43. **error : authors is missing**, *Seksuele klachten*, NHG-Standaard, 2023, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/seksuele-klachten
44. **Chebib Fouad T. ; Hanna Christian ; Harris Peter C. ; Torres Vicente E. ; Dahl Neera K.**, *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Review*, JAMA, 2025, https://doi.org/10.1001/jama.2025.0310|https://watermark.silverchair.com/jama_chebib_2025_rv_250004_1742252908.33523.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1AwggNMBgkqhkiG9w0BBwagggM9MIIDOQIBADCCAzIGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMO2ztrca4pBBGdLrSAgEQgIIDA3zO-fRdQ65xoWyNr29moNVnSAd60hKNzPxKNi1jaP-Bh0wxXQpSRtH61gILZ3qeBPKDbImcirRQHJwXzF_qOR3nTUhQquFaA4OieLPlzgyr4yBmvsMwVXtUS8mIhE

CBrHDAjktV-IZ2znA9k9rB7bJU3HzBbS1Tug26MqeMYSYp3po42-o_gR5lA9d7ztLrXBUaQNcUpxyAv_nMPaKcKwAgojaVKaYnjMsgVOzeBVhAhvK9Q5fURtP-hNoN6siw_JXwVwqqPfxw_Vq-juGeJvdvMDnjIiSz85RAPMFlYEH3bMNlk8UQRsF0TQFf4Bdjb6SjDr_g3fe9oCgMioP7e8EzoLhjjhYWgH45ZUQqFzEZ1xEYyWlumLh0TXKRfDMGYhRh-lTO_BLbpsobvUX4EmvzJpxGlaLEtl0D3UxIdXN0CqSrx-P60e1ErOtgjfS9fpTSJikLK4IloRQp-30DC1aJjHrtGAQeuXXHKfEFJ5FjHjc_BXh5DW8rTeO7OF8Qdhc0NIaUzD05VrzVixazVNc6xhhfNuO9ljlvCC1mhl_YDrFJCnPHvtPpf5URAy1QfN4wx-fhaZH1kn7V5SL7fgY6c_V8nUiT9jC4cJafG60_8dVDsaikgiXHzKtjjcenfxBlLOPyS4TJQreIaR0LzwOKs9z60V8mKb--caKqrwxCJ9zP-AArUm1djz-PjbB84MaeTpxiqtbzl9T6EsmMZjH809IM-d1IrHeIyKQIHsjQ61VxO1wPTua1fYOxh3whDFbmTKJqjgNSzoaxsfknHwUO3attH9MO4sGHf-u9zeemuW8GVnY6qbUVovShtN6Bwlw2MgqranQzmR2bTn2Eb8k6WZnA3_ID-9oWvfEPrH6Wx43q7Al9-bZigG20cXbmQNY6MsEEYEne_HRG70FUPcxMOv05rPOt4xF1T7HdconpwOLtBTo9Fduyyv2Tk8Yg5zqQcGvQe8809TA7hBP9xrDSjAH_5cCE_wFJqegYFNRJQHqEtTHYOaBSlPxo1Zp--tEzsg

45. **error : authors is missing**, *Polycystic Kidney Disease*, BMJ Best Practice, 2025
46. **error : authors is missing**, *Nephrolithiasis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/225 (geraadpleegd op 2026-01-06)
47. **error : authors is missing**, *Urinesteenlijden*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urinesteenlijden (geraadpleegd op 2019-09-01)

8. Pijn en koorts

8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding
8.2. Analgetica - antipyretica
8.3. Opioïden
8.4. Opioïdantagonisten

De NSAID's worden besproken in *9.1.*

8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding

Plaatsbepaling

- *Koorts*
  - Koorts op zich hoeft niet noodzakelijk behandeld te worden.[1] Dit geldt ook bij kinderen.[2]
  - Antipyretica hebben geen effect op het optreden of het verloop van koortsstuipen [*zie Folia september 2015 en Folia december 2018*].[1]
  - Paracetamol (*zie 8.2.1.*) en ibuprofen (*zie 9.1.*) hebben een vergelijkbare antipyretische werking.[3] [4] Paracetamol oraal (*zie 8.2.1.*) heeft een zeer gunstige risico-batenverhouding bij koorts.
  - Naproxen heeft ook de behandeling van koorts bij volwassenen als indicatie in de SKP.
  - Bij kinderen met koorts en risico op dehydratie (bv. ten gevolge van braken of diarree), worden anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen best vermeden vanwege het risico op acuut nierfalen [*zie Folia mei 2018*]. Toezien op een goede hydratie is dus verstandig indien ibuprofen bij kinderen wordt gebruikt.
  - Ibuprofen, en mogelijk ook andere NSAID's, kunnen de symptomen van een onderliggende infectie maskeren, bijvoorbeeld in de context van een "community acquired" bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella [*zie Folia juli 2020*].
  - Paracetamol en ibuprofen combineren of alternerend geven, heeft een iets sterker antipyretisch effect dan paracetamol alleen, maar het verschil lijkt niet klinisch relevant.[2]
  - Acetylsalicylzuur (*zie 8.2.2.*) heeft slechts een heel beperkte plaats in de behandeling van koorts vanwege de ongewenste effecten. Het zou daarenboven het risico van optreden van het (zeer zeldzame) syndroom van Reye verhogen bij kinderen met virale infecties (influenza, varicella). Het gebruik van acetylsalicylzuur bij kinderen jonger dan 12 jaar wordt daarom afgeraden.[2]
  - Metamizol heeft een antipyretische werking maar is volgens de SKP geen eerste keuze bij koorts, wat logisch is gezien de ongewenste effecten.
- *Pijn*
  - Pijn kan op verschillende manieren ingedeeld worden.
    - Op basis van het onderliggende mechanisme:
      - nociceptief (pijn die ontstaat door schade of risico op schade van niet-neurologisch weefsel en wordt veroorzaakt door een activatie van de nociceptoren). Indien ter hoogte van de huid, botten, spieren of tussenliggend weefsel, is dit *somatische pijn*; indien ter hoogte van de holle organen zoals de maag, de darmen, het hart en de urineleiders, spreekt men van *viscerale pijn*.
      - neuropathisch (pijn die optreedt als rechtstreeks gevolg van een beschadiging of ziekte van het somatosensorisch zenuwstelsel).
      - nociplastisch (door veranderingen in nociceptieve processen zonder dat er - nog - bewijs is van actuele schade van weefsel of zonder bewijs van schade of ziekte van het zenuwstelsel). Volgens de nieuwe ICD-11-classificatie wordt "nociplastische pijn" ingedeeld als "primaire

chronische pijn".
    - Op basis van tijdsduur: acute pijn (minder dan 3 maanden) vs. chronische pijn (langer dan 3 maanden).
    - Op basis van de aandoening (b.v. kankerpijn vs. niet-kankerpijn, inflammatoire vs. mechanische pijn).
- *Acute nociceptieve somatische pijn*
    - Bij acute pijn tracht men eerst de oorzaak te achterhalen en te behandelen, maar dit mag geen uitstel geven voor adequate pijnstilling; dit voor het comfort van de patiënt maar ook om de evolutie naar chronische pijn te voorkomen.[5]
    - Bij acute nociceptieve somatische pijn heeft de toediening van paracetamol een gunstige risico-batenverhouding (*zie 8.2.1.*). Het risico op ernstige ongewenste effecten is kleiner met paracetamol dan met andere analgetica zoals NSAID's, vooral bij ouderen.[6 7]
    - Acetylsalicylzuur: de juiste plaats hiervan bij acute pijn is onduidelijk: de risico-batenverhouding is vrij ongunstig en een eventuele meerwaarde ten opzichte van paracetamol is niet bewezen (*zie 8.2.2.*).
    - NSAID's: NSAID's hebben een aangetoond pijnstillend effect, maar kunnen ernstige ongewenste effecten hebben, vooral bij risicopersonen (*zie 9.1.*). Indien een laaggedoseerde NSAID onvoldoende is, kan men de dosis verhogen of combineren met paracetamol gedurende korte tijd.[6]
    - Metamizol is een geneesmiddel dat volgens de SKP kan gebruikt worden voor de behandeling van pijn wanneer andere pijnstillende behandelingen gecontra-indiceerd zijn. Het is vooral onderzocht bij postoperatieve pijn en is ook onderzocht bij krampen, niersteenkoliek, kankerpijn, spanningshoofdpijn en migraine. Metamizol geeft een risico op zeldzame maar ernstige ongewenste effecten (agranulocytose, leverschade en gastro-intestinale bloedingen). Het kan een plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's [*zie Folia februari 2024*].
    - Indien paracetamol of NSAID's onvoldoende effect hebben, is een zwakwerkend opioïd zoals tramadol (*zie 8.3.*) een therapeutische optie. Codeïne heeft frequente ongewenste effecten en de werkzaamheid bij acute pijn is weinig onderbouwd. In laatste instantie kan een sterkwerkend opioïd worden overwogen indien de pijn onvoldoende wordt verlicht door de andere pijnstillers en een impact heeft op de levenskwaliteit van de patiënt.[6] Voor alle opioïden geldt dat ze in de laagste sterktedosis en zo kort mogelijk moeten worden gebruikt omdat ze een risico op afhankelijkheid met zich meebrengen. Bij oudere patiënten isbestaat er controverse over het voordeel van opioïden (zie rubriek "Oudere patiënten").
    - Vaste associaties van tramadol (of codeïne) en paracetamol beperken de mogelijkheid van individuele aanpassing en bij ongewenste effecten is de oorzaak vaak moeilijk te bepalen.[6] Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen [*zie Folia juni 2023*].
    - Bij traumatische musculoskeletale pijn (andere dan lagerugpijn - zie hieronder) hebben niet-medicamenteuze maatregelen of lokale NSAID's als voordeel dat ze een laag risico geven op ongewenste effecten. Indien de pijn niet te hevig is en systemische behandeling nodig is, heeft paracetamol een gunstige risico-batenverhouding. Bij de meeste vormen van musculoskeletale en traumatische acute pijn is het niet bewezen dat opioïden een sterkere pijnstilling geven dan orale NSAID's.
    - Voor *niet-gecompliceerde acute lagerugpijn* ligt de nadruk volgens de aanbevelingen van het KCE in de eerste plaats op niet-medicamenteuze behandeling[8] : de patiënten geruststellen, informeren over de oorzaak van hun lagerugpijn (meestal goedaardig) en ze aanmoedigen om fysiek actief te blijven en hun fysieke activiteiten zo goed ze kunnen te blijven uitvoeren. Medicamenteuze behandeling wordt door het KCE slechts aanbevolen als tweede stap. Voor acute lagerugpijn met of zonder radiculaire pijn worden orale NSAID's voorgesteld wanneer paracetamol onvoldoende effect heeft[8] , waarbij rekening wordt gehouden met de ongewenste effecten en het profiel van de patiënt. De plaats van opioïden bij de behandeling van lagerugpijn is beperkt [*zie Folia februari 2018*, *Folia februari 2019 en*

Folia oktober 2023].
    - Bij pijn door acute artritis zijn rust en NSAID's aangewezen.[9]
    - In verband met *acute jicht*, *zie 9.3.*.
    - Bij *acute spanningshoofdpijn* blijken paracetamol, acetylsalicylzuur en NSAID's werkzaam.[10] Paracetamol geeft een kleiner risico op ernstige ongewenste effecten dan NSAID's en aspirine.[11]
    - In verband met *acute migraineaanvallen*, *zie 10.9.*.
- *Acute nociceptieve viscerale pijn*:
    - Er is een goed onderbouwd effect voor NSAID's en opioïden bij nierkolieken.[12] Bij nierkolieken worden soms, zonder veel evidentie, spasmolytica gebruikt (*zie 3.2.*). De plaats van alfa-blokkers is beperkt (*zie 7.2.1.*).
    - Opioïden hebben een goed onderbouwd effect bij ernstige abdominale pijn zoals darmkolieken.[13] Voor darmkolieken worden soms, zonder veel evidentie, spasmolytica gegeven (*zie 3.2.*).
    - Ook bij galblaaskolieken worden op basis van enkele studies NSAID's aangeraden.[14]
- *Acute neuropathische pijn* zoals ischias[15] kan inflammatoire pijncomponenten hebben.
- *Chronische nociceptieve pijn*
    - Zie de richtlijn van *WOREL*.
    - Bij chronische pijn zijn precieze diagnosestelling, grondige bio-psychosociale evaluatie, nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluatie noodzakelijk. Medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering en wordt geïntegreerd in een multidisciplinaire aanpak.[16] [6] Niet-medicamenteuze benaderingen zoals bepaalde oefentherapieën, pijneducatie en kinesitherapie kunnen helpen. De patiënt wordt best aangemoedigd te blijven bewegen om het risico op invaliditeit op lange termijn te verminderen.[16]
    - Bij chronische pijn heeft gebruik van pijnstillers volgens een vast tijdsschema de voorkeur: men wacht niet tot de pijn opnieuw optreedt.[6]
    - Een pijnstiller die weinig ongewenste effecten geeft en waarbij geen risico op verslaving is, kan worden opgestart. Paracetamol kan bijvoorbeeld worden voorgesteld, tot 1 g 3 à 4 x per dag bij de gezonde volwassene, 2 à 3 g bij zeer magere volwassenen (<50 kg), bij hoogbejaarde personen en bij alcoholafhankelijkheid, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie.[6]
    - Bij gebruik van vaste associaties is er een grotere kans op ongewenste effecten [*zie Folia juni 2023*] en meer risico bij intoxicaties. Er is een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.
    - Chronisch gebruik van analgetica geeft waarschijnlijk geen aanleiding tot nefropathie, maar voorzichtigheid blijft geboden, in het bijzonder bij hogere dosissen.[17]
    - De plaats van sterkwerkende opioïden en zwakwerkende opioïden zoals tramadol (*voir 8.3.*) voor *chronische pijn bij niet-oncologische patiënten* is zeer controversieel.[18] In de richtlijn van WOREL wordt het gebruik van deze middelen afgeraden bij chronische pijn.[16] De wetenschappelijke evidentie over de meerwaarde bij langdurige behandelingen ontbreekt.[16] Een grondig bio-psychosociaal bilan, nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn hier noodzakelijk [*zie Folia juli 2023*].[16] Zeker bij patiënten met antecedenten van middelenafhankelijkheid, psychische comorbiditeit of alcoholafhankelijkheid zal men zeer terughoudend zijn.
    - In verband met *chronische artritis*, *zie 9.2.*. De aanpak berust op verschillende soorten geneesmiddelen: een basisbehandeling, analgetica en NSAID's, en corticosteroïden.[19] Corticosteroïden kunnen gebruikt worden om een snelle controle van acute opstoten te bekomen. Ze hebben een snel effect op de ontsteking en de zwelling van het gewricht, maar zijn geen behandeling voor de pijn op zich.[19] Een optimale basisbehandeling kan de noodzaak van pijnstilling verminderen.
    - In verband met *chronische pijn bij artrose*, *zie 9.4.*
    - Indien een behandeling van chronische lagerugpijn noodzakelijk wordt geacht, kunnen orale NSAID's worden overwogen, rekening houdend met de mogelijke risicofactoren (gastro-intestinale en cardiorenale toxiciteit, levertoxiciteit) en met de karakteristieken van de patiënt. Opioïden moeten niet systematisch worden aanbevolen voor de behandeling van dit soort pijn[20], *zie Folia februari 2018*.

Wat het gebruik van antidepressiva bij chronische lagerugpijn betreft, toonde een Cochrane Review dat SNRI's de pijnintensiteit licht zouden verminderen, maar gepaard gaan met ongewenste effecten. TCA's verminderen waarschijnlijk de pijnintensiteit niet, maar zouden wel een positief effect hebben op de pijngerelateerde handicap. Er is meer onderzoek nodig om de veiligheid en werkzaamheid van antidepressiva te beoordelen.[21] Voor meer informatie, *zie 10.3.*.

- *Chronische neuropathische pijn*
  - Bepaalde antidepressiva (amitriptyline en duloxetine, *zie 10.3.*) en bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine en pregabaline, *zie 10.7.*) kunnen worden overwogen. De NHG-standaard stelt amitriptyline voor als behandeling van neuropathische pijn.[6]
  - Duloxetine wordt dan weer voorgesteld voor de behandeling van diabetische neuropathie. Gabapentine en pregabaline kunnen worden overwogen bij de behandeling van neuropathische pijn.[6] Wanneer monotherapie onvoldoende effect heeft bij pijnlijke diabetische neuropathie, lijkt de combinatie van een antidepressivum met een anti-epilepticum een sterkere pijnstilling te geven dan het anti-epilepticum alleen [*zie Folia januari 2023*]. Gabapentine en pregabaline worden soms *off-label* gebruikt bij chronische lagerugpijn of radiculaire pijn; in deze indicaties hebben ze een ongunstige risico-batenverhouding [*zie Folia februari 2018*].
  - De NHG-standaard raadt het gebruik van sterkwerkende opioïden af bij de behandeling van chronische neuropathische pijn. Een opioïd zoals tramadol kan worden overwogen voor een korte periode indien de andere behandelingen niet doeltreffend zijn.[6] Indien opioïden worden voorgeschreven, wordt voorgesteld te beginnen met de minimale werkzame dosis en de risico-batenverhouding af te wegen voor elke patiënt.[7]
  - De plaats van cannabisderivaten bij chronische neuropathische pijn is slechts beperkt aangetoond [*zie Folia december 2019*].[22]
- *Nociplastische pijn*:
  - De behandeling van dit type pijn vraagt een multidisciplinaire aanpak, met periodieke evaluaties, waarbij er sterke focus is op het functioneren van de patiënt. Deze aanpak omvat o.a. een bio-psychosociale evaluatie, lichaamsbeweging en psychologische begeleiding.[16]
  - De medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering. Opioïden worden niet voorgesteld bij de aanpak van nociplastische pijn.
  - De richtlijn van WOREL stelt amitriptyline voor als behandeling voor fibromyalgie, en in mindere mate duloxetine. Pregabaline kan ook worden overwogen.[23]
- *Chronische hoofdpijn*:
  - Hoofdpijn door medicatieovergebruik (of "medicatieafhankelijke hoofdpijn"): langdurig en te frequent gebruik van antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) of analgetica (paracetamol, NSAID, acetylsalicylzuur, of combinaties met bv coffeïne) bij patiënten met frequente migraine of spanningshoofdpijn, kan hoofdpijn veroorzaken te wijten aan deze geneesmiddelen. Dit type hoofdpijn ontwikkelt zich sneller met antimigrainemiddelen dan met analgetica [*zie 10.9.1.*].[24] [10]
  - Bij frequente spanningshoofdpijn (> 7-9 hoofdpijndagen/maand) kan profylactische behandeling worden overwogen. Lage doses tricyclische antidepressiva zouden de frequentie en de intensiteit van de hoofdpijn kunnen verminderen. In sommige studies werden positieve resultaten gemeld met amitriptyline.[10] Andere studies suggereren dat mirtazapine en venlafaxine mogelijk een meerwaarde hebben en worden beschouwd als alternatieven.[10] Er is zeer weinig bewijs voor de werkzaamheid van selectieve serotonine-heropnameremmers.[10] [25]
  - Bij frequente migraineaanvallen is het nut van medicamenteuze profylaxe voor verschillende geneesmiddelen bewezen[26] (*zie 10.9.2.*).
- *Pijnbestrijding bij palliatieve zorg*
  - **Meer informatie over de verschillende aspecten van de palliatieve zorg is te vinden op** *Pallialine.be*. **Gezien de specifieke context van de palliatieve geneeskunde worden veel maatregelen en behandelingen toegepast op basis van expert opinie en kunnen er slechts zeer weinig EBM-referenties gegeven worden.**

- In het kader van de palliatieve zorg is adequate pijnstilling cruciaal, maar slechts één facet van de symptoomcontrole.
- De pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie voorziet een aantal stappen voor de pijnstilling in de palliatieve zorg.[27] De onderbouwing van deze pijnladder is heel beperkt.
  - Eerste stap: een niet-opioïde pijnstiller zoals paracetamol, een NSAID of - steeds minder - acetylsalicylzuur.[28]
  - Tweede stap: toevoegen van of overschakelen naar een zwakwerkend opioïd zoals codeïne of tramadol.
  - Derde stap: toevoegen van of overschakelen naar een sterkwerkend opioïd oraal of transdermaal.
  - Vierde stap: parenterale toediening van een krachtig opioïd via subcutane pijnpomp, intraveneus, eventueel epiduraal of intrathecaal, met behoud van paracetamol of een NSAID.
- Morfine: drinkbare morfine-oplossing of -siroop, om de 4 uur te nemen, bestaat als specialiteit (*zie 8.3.1.*), en kan ook worden voorgeschreven als magistrale bereiding (die afgeschermd van het licht zeker 1 maand bewaard kan worden), bv. als volgt:
  - R/ Siroop met vijf milligram* morfinehydrochloride/5 ml TMF, DT x ml
  - (* vijf milligram tot vijfentwintig milligram/5ml)
  - of
  - R/ Oplossing met twintig milligram morfinehydrochloride/ml TMF, DT x ml
- Morfine als vast, oraal preparaat met normale afgifte kan om de 4 uur gegeven worden.
- De dosis morfine wordt opgedreven in functie van de noden, trapsgewijs met 25% of meer.[28]
- Na het vinden van de dosis morfine die voldoende pijnstilling geeft, zal men meestal overschakelen naar een oraal morfinepreparaat met verlengde afgifte[28] [*zie Tabel 8a.*].
- Wanneer orale inname moeilijk is, kan morfine parenteraal worden gegeven, bv. in subcutaan infuus via pijnpomp, waarbij meestal gestart wordt met de helft van de orale dosis. Ook pleisters op basis van buprenorfine of van fentanyl kunnen gebruikt worden. Ze hebben echter bij palliatieve zorg slechts een beperkte plaats wanneer snelle aanpassing van de dosis noodzakelijk is (*zie 8.3.*).
- In verband met *rescue* medicatie bij doorbraakpijnen en in verband met opioïdrotatie, *zie 8.3.*.
- Bij chronisch gebruik van opioïden dient rekening gehouden te worden met de ongewenste effecten (*zie 8.3.*), en associëren van een laxativum is de regel; dikwijls is ook een anti-emeticum aangewezen.[28]
- Bij neuropathische pijn wordt dikwijls gebruik gemaakt van bepaalde anti-epileptica of antidepressiva (zie hoger); bij neuropathische pijn door tumorale compressie en oedeem gebruikt men corticosteroïden.[28]
- Botpijnen door metastasen reageren vaak slecht op opioïden. NSAID's en corticosteroïden worden soms gebruikt bij dit type pijn voor hun pijnstillend effect.[28] Andere geneesmiddelen, zoals denosumab (*zie 9.5.5.1.*) of zoledroninezuur, worden ook gebruikt. Ook niet-farmacologische benaderingen worden gebruikt (bijvoorbeeld kinesitherapie, fysiotherapie, emotionele ondersteuning of relaxatiesessies), zie *Palliaguide.be*.
- Bij dyspneu tonen oraal of parenteraal toegediende opioïden een gunstig effect (evidentie van lage kwaliteit). Orale of parenterale morfine kan worden toegediend in geval van dyspneu bij patiënten in de palliatieve zorg zodra het effect van de etiologische of (niet-)medicamenteuze maatregelen onvoldoende is.[29]

- Bij patiënten met chronische pijn kunnen bepaalde pijnstillers terugbetaald worden via hoofdstuk IV (a priori controle, categorie b, levenslang geldig), *zie Folia januari 2022*.
- In magistrale bereiding worden acetylsalicylzuur, paracetamol, codeïne, codeïnefosfaat en coffeïne, onderling geassocieerd of afzonderlijk voorgeschreven, vergoed voor behandeling van chronische pijn, mits toelating van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling.

Oudere patiënten

- Koorts en pijn

- Bij ouderen is de aanpak van koorts en de verschillende soorten pijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek “Plaatsbepaling”). Hieronder volgen enkele aandachtspunten voor oudere patiënten.
- Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van paracetamol of NSAID's als koortswerend of pijnstillend middel bij oudere patiënten.
- Vaak is chronische pijn bij oudere patiënten het gevolg van artrose. Niet-medicamenteuze interventies hebben zeker een plaats en zijn minstens even belangrijk als medicamenteuze behandelingen, die meer risico’s kunnen geven bij oudere patiënten. Bepaalde oefentherapieën en kinesitherapie kunnen chronische pijn helpen verlichten. Dergelijke interventies kunnen ook het psychisch welzijn bevorderen, omdat ze onder andere zorgen voor sociaal contact en extra aandacht.
- Postherpetische neuropathische pijn komt vaker voor bij oudere patiënten, maar het is momenteel niet duidelijk aangetoond dat antivirale middelen of vaccinatie een voordeel zouden hebben ter preventie van dit risico bij deze populatie (*zie 11.4.1.* en *12.1.1.10.*).

- Behandelopties
  - Bij oudere patiënten zijn de behandelopties dezelfde als bij jongere patiënten, maar de studies specifiek bij oudere patiënten zijn zeer beperkt. Tramadol is niet de voorkeursoptie bij oudere patiënten vanwege de beperkte evidentie van werkzaamheid bij deze patiënten en het hoger risico op ongewenste effecten (misselijkheid, braken, obstipatie en slaperigheid).[30]
  - Oudere patiënten zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van heel wat analgetica (bijvoorbeeld NSAID's, opioïden, antidepressiva en anti-epileptica) dan jongere patiënten.
  - Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

8.2. Niet-opioïde analgetica - Antipyretica

In dit hoofdstuk worden besproken:
- paracetamol,
- acetylsalicylzuur,
- metamizol,
- combinatiepreparaten.

De NSAID's worden besproken in *9.1.*

8.2.1. Paracetamol

Plaatsbepaling

- *Zie 8.1.*
- Omwille van zijn goede tolerantie en gunstig veiligheidsprofiel heeft paracetamol een gunstige risico-batenverhouding bij de symptomatische aanpak van pijn en koorts, zeker bij kinderen, zwangeren en ouderen.[6]
- Paracetamol heeft analgetische en antipyretische eigenschappen, maar geen anti-inflammatoir effect.
- Gebruik van paracetamol laat, bv. bij artrosepijnen (*zie 9.4.*), dikwijls toe het chronisch gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen te vermijden. Afhankelijk van het profiel van de patiënt worden doses van 2 à 4 g paracetamol per dag in vast schema aangeraden. Een aantal studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [*zie Folia november 2016 en Folia februari 2018*]. Volgens WOREL moet paracetamol, alleen of in combinatie met NSAID’s, worden overwogen bij patiënten met artrose.[23] Een systematische verschuiving naar het gebruik van orale NSAID’s of opioïden zou meer ongewenste effecten kunnen geven, zeker als het gaat om oudere patiënten.[23]

- Het associëren van codeïne of tramadol met paracetamol (*zie 8.3.2.*) zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken.[23] [31] De associatie dient te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.[32]
- **Nota:** voor de verpakkingen die meer dan 10,05 g paracetamol bevatten, moet er een medisch voorschrift zijn, of een schriftelijke aanvraag van de patiënt (*zie Inl.2.11.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.
- Koorts.

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP, maar paracetamol wordt op de website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*"als "veilig" bij levercirrose beoordeeld).

Ongewenste effecten

- Zelden irritatie van de gastro-intestinale tractus, wat een voordeel is ten opzichte van de NSAID's.
- Bij overdosering: hepatotoxiciteit met icterus en soms fatale necrose, dikwijls pas 24 à 48 uur na massale ingestie. **Omwille van het initieel vaak asymptomatische verloop van een intoxicatie met paracetamol vergt elk vermoeden van overdosering een dringende ziekenhuisopname.** Bij volwassenen zijn problemen te verwachten vanaf een inname van 10 g. Bij bestaan van risicofactoren kan reeds toxiciteit worden gezien vanaf lagere hoeveelheden, zelfs bij chronisch gebruik van de gebruikelijke maximale dagdosis (4 g) (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*). Bij kinderen kan hepatotoxiciteit optreden vanaf 150 mg/kg. Indien uit meting van de plasmaconcentratie van paracetamol blijkt dat het gevaar op hepatotoxiciteit reëel is, wordt ter preventie zo vlug mogelijk intraveneus acetylcysteïne gegeven (*zie Inl.7.1. en 20.1.1.7.*).
- Er zijn geen argumenten voor een causaal verband tussen het gebruik van paracetamol op jonge leeftijd en het risico van astma en wheezing, in tegenstelling tot wat gesuggereerd werd in observationeel onderzoek.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens onze bronnen mag paracetamol worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Er zijn echter zeldzame gevallen gemeld van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus bij gebruik van paracetamol tijdens het 3^{e} trimester van de zwangerschap, vooral bij doses van minstens 1,5 g/dag. Wanneer paracetamol wordt gebruikt tijdens het 3^{e} trimester van de zwangerschap, moet de risico-batenverhouding worden beoordeeld:
  - Bij pijn aan het einde van de zwangerschap zou de inname van paracetamol uit voorzorg kunnen worden beperkt tot maximaal 500 mg 3x/dag.
  - Bij koorts tijdens het 3^{e} trimester (met risico van uitlokken van weeën en van vroeggeboorte) zijn de voordelen van paracetamol meestal wel groter dan de risico's en kan een dosis > 1500 mg/dag gerechtvaardigd zijn.
  - In alle gevallen moet paracetamol gedurende een zo kort mogelijke periode worden gebruikt [*zie Folia mei 2024*].
- Volgens onze bronnen en evidence-based publicaties is er geen bewijs van causaal verband tussen het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap en het risico op het ontwikkelen van gedragsstoornissen (autisme en ADHD), *zie Folia oktober 2025.*[33] [34]

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten heeft paracetamol dezelfde plaats als bij jongere patiënten (zie rubriek

"Plaatsbepaling"). Meestal wordt de voorkeur gegeven aan paracetamol oraal voor de behandeling van koorts en acute pijn, gezien de gunstigere risico-batenverhouding.
- Bij hoogbejaarde patiënten wordt de dosering van 3 g/dag best niet overschreden.
- Gewicht < 50 kg, chronische ondervoeding en aanwezigheid van lever- of nierinsufficiëntie zijn risicofactoren die des te vaker voorkomen bij oudere patiënten (zie *rubriek "Dosering"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij volgende *risicopatiënten*: kinderen, zeer magere volwassenen (< 50 kg), hoogbejaarde personen en patiënten met alcoholafhankelijkheid, chronisch ondervoede patiënten, patiënten die langdurig vasten en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie [*zie Folia april 2011*].
- In geval van leverlijden (leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik) moet de maximale dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g per dag (tot 2 g bij patiënten < 50 kg). Bij personen met acute leverinsufficiëntie is paracetamol te mijden.
- In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd en moet een langer doseringsinterval van 6 à 8 u worden gerespecteerd [*zie Folia februari 2018*].
- Het is belangrijk om patiënten met pijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol, ook in *over the counter* (OTC) en zowel in mono- als combinatiepreparaten.
- Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie [*zie Folia februari 2018*].
- De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening is te verkiezen, ook bij zuigelingen.
- Orodispergeerbare tabletten bieden geen klinisch significante voordelen in termen van snelheid van werking of doeltreffendheid.
- De preparaten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte zijn in 2018 uit de markt genomen omwille van de risico's bij overdosering [*zie Folia februari 2018*].
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet. Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].
- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

8.2.2. Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur heeft analgetische en antipyretische eigenschappen, en in hoge doses een anti-inflammatoir effect.

Plaatsbepaling

- *Zie 8.1.*
- Hooggedoseerd acetylsalicylzuur heeft slechts een zeer beperkte plaats bij koorts en pijn vanwege zijn ongunstige risico-batenverhouding (*zie 8.1.*). Bij acute migraine zijn er enkele studies met gunstig effect[26] (*zie 10.9.1.*).
- Voor een anti-inflammatoir effect zijn hoge doses acetylsalicylzuur noodzakelijk; dit is zelden geïndiceerd en de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (*zie 9.1.*) hebben een gunstiger risico-batenverhouding.
- Laaggedoseerd acetylsalicylzuur heeft een goed onderbouwde en gunstige risico-batenverhouding als antiaggregans in de secundaire cardiovasculaire preventie. Preparaten met uitsluitend cardiovasculaire preventie als indicatie worden vermeld in *2.1.1.1.*.
- Op basis van verschillende klinische studies wordt acetylsalicylzuur in lage dosis ook gebruikt bij een

hoog risico op pre-eclampsie[35] (indicatie niet vermeld in de SKP) (zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Toevoegen van ascorbinezuur (vitamine C) als hulpstof heeft geen bewezen meerwaarde.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.
- Koorts.
- Ontsteking (hoge doses).
- Cardiovasculaire preventie (lage doses); acute fase van myocardinfarct en cerebrovasculair accident en instabiele angor (*zie 2.1.1.1.*).

Contra-indicaties

- Zwangerschap: bij hoge doses, vanaf de 20e week (zie rubriek *Zwangerschap en borstvoeding*).
- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- (Voorgeschiedenis) van gastro-duodenaal ulcus.
- Kinderen onder 12 jaar met virale infectie (vooral influenza en varicella).
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (hoge dosis) (SKP).

Ongewenste effecten

- Langdurige remming van de plaatjesaggregatie, met daardoor een plaats in de cardiovasculaire preventie (*zie 2.1.1.1.*), maar ook met bloedingsproblemen, zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of centrale bloedingen, en dit soms reeds na een éénmalige dosis en ongeacht de toedieningsvorm.
- Gastro-intestinale letsels kunnen het gevolg zijn van de prostaglandineremming, zoals dit met de NSAID's wordt gezien.
- Oudere studies suggereren dat het lokaal etsend effect op de maag kan worden gecorrigeerd door een opgeloste of maagsapresistente vorm te gebruiken. Maagbescherming met een PPI wordt voorgesteld bij risicopatiënten (*zie 3.1.*).
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij het syndroom van Widal (gekenmerkt door triade astma, neuspoliepen en overgevoeligheid voor NSAID's); er is kruisovergevoeligheid met NSAID's.
- Bij hoge doses: oorsuizen.
- Bij acute overdosering (meestal met doses hoger dan 10 g bij volwassenen): convulsies, respiratoire depressie met metabole acidose, koorts, verwardheid en coma.
- (Zeer) zelden: mogelijk risico van syndroom van Reye [*zie Folia maart 2003 en Folia september 2003*].
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - **Antiaggregerende doses** (tot 300 mg/dag):
    - Inname van acetylsalicylzuur is mogelijk gedurende de hele zwangerschap.
    - Gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg/dag) vanaf het einde van het eerste trimester kan nuttig zijn bij bepaalde vrouwen met een hoog risico van pre-eclampsie [*zie Folia april 2016*].
    - Er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen.
  - **Anti-inflammatoire doses** (≥ 500 mg/dag):
    - *Vóór 20 weken zwangerschap*: **vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij chronisch gebruik van hoge doses.** Tijdelijk gebruik is waarschijnlijk veilig.
    - *Vanaf 20 weken zwangerschap*: **af te raden**: langdurig gebruik van hoge doses werd in verband gebracht met verminderde urineproductie bij de foetus, wat tot oligohydramnion en irreversibele

neonatale oligo- en anurie kan leiden.
    - *3e trimester*: **gecontra-indiceerd: verlengde zwangerschap en arbeid, vervroegde sluiting van de *ductus arteriosus* en verminderde nierfunctie.**
    - *Perinatale periode*: **risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**
- Borstvoeding: chronische inname van acetylsalicylzuur in analgetische of anti-inflammatoire dosis is gecontra-indiceerd wegens het risico van intoxicatie bij de pasgeborene. Occasioneel of chronisch gebruik van acetylsalicylzuur als antiaggregans is mogelijk.

Oudere patiënten

- Net als bij jongere patiënten heeft acetylsalicylzuur slechts een zeer beperkte plaats bij koorts en pijn (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). Bovendien zijn oudere patiënten gevoeliger voor de ongewenste effecten (zoals gastro-intestinale complicaties) en interacties van acetylsalicylzuur.
- Toevoeging van een PPI aan acetylsalicylzuur vermindert de gastro-intestinale toxiciteit van acetylsalicylzuur, met een gedeeltelijk beschermend effect tegen ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Deze maagbescherming is te overwegen bij opstarten van een behandeling met acetylsalicylzuur bij risicopatiënten: personen > 80 jaar of met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), en bij gelijktijdige inname van een corticosteroïd, NSAID's of een antiaggregans of anticoagulans. Deze maatregel vermindert het risico op ulcera, maar elimineren het risico niet.
- Acetylsalicylzuur wordt voornamelijk gebruikt voor cardiovasculaire preventie (zie hoofdstuk *2.1.1.1.* rubriek "Oudere patiënten" voor meer informatie).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding (vooral gastro-intestinaal) bij associëren met antitrombotische of anticoagulerende middelen, NSAID's, SSRI's, serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of vortioxetine en bij chronisch of overmatig alcoholgebruik.
- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. Het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's vermindert bij associatie met acetylsalicylzuur.[36 37]
- Acetylsalicylzuur + NSAID's (indometacine, ibuprofen, naproxen): vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Bij ibuprofen zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen behouden blijven door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.
- Acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt aan hoge doses in de oncologie. Bij patiënten met een normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag.
- Ernstige acidose en centrale toxiciteit bij associëren van hoge doses salicylaten en acetazolamide.
- Een risico van syndroom van Reye werd beschreven bij associëren met varicellavaccin.

Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op een zoutarm dieet. Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij langdurig gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].
- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

8.2.3. Metamizol

Metamizol is een pyrazolonderivaat met antipyretische, en matige analgetische en spasmolytische eigenschappen. Het kan een gering anti-inflammatoir effect hebben.

Plaatsbepaling

- Metamizol heeft een minder interessant profiel dan de andere analgetica, wegens zijn mogelijk ernstige

ongewenste effecten.[38]

- Het is vooral onderzocht bij postoperatieve pijn en wordt ook gebruikt bij krampen, niersteenkoliek, kankerpijn, spanningshoofdpijn en migraine. Metamizol kan een plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's [*zie Folia februari 2024*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute of chronische ernstige pijn wanneer andere behandelingen niet geïndiceerd zijn.
- Hoge koorts die niet reageert op andere behandelingen.

Contra-indicaties

- 3e trimester van de zwangerschap.
- Hypotensie, onstabiele hemodynamische toestand (in geval van intraveneuze toediening).
- Hematologische afwijkingen.

Ongewenste effecten

- Ernstige hematologische toxiciteit (zelden agranulocytose).
- Allergische reacties: astma, anafylactoïde reacties tot anafylactische shock.
- Ernstige huidreacties tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson.
- Maagbloedingen (zelden).
- Leverschade.
- Intraveneuze toediening: hypotensie en veneuze irritatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: **metamizol mag niet gebruikt worden in het 3e zwangerschapstrimester** (verminderde nierfunctie en vernauwing van de ductus arteriosus bij het kind).
- Borstvoeding: af te raden.

Bijzondere voorzorgen

- Niet gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of atopie.
- Bij verminderde nier- en leverfunctie en bij ouderen: hoge doses vermijden en bij langdurig gebruik de dosering verlagen, aangezien de eliminatie vertraagd is.
- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens een risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

Posologie

- Vanaf 15 jaar of ouder (> 53 kg): 500 à 1000 mg elke 6 à 8 uur (max. 4000 mg per dag)

8.2.4. Combinatiepreparaten

De vaste associaties van paracetamol met codeïne en met tramadol worden vermeld bij de opioïden in *8.3.2.*.

Plaatsbepaling

- In principe hebben preparaten met één enkel actief bestanddeel een gunstiger risico-batenverhouding. Combinatiepreparaten beperken de mogelijkheid van aanpassing aan het individu en in geval van ongewenste effecten is de oorzaak vaak moeilijk te bepalen.
- Associëren van hoge doses coffeïne (meer dan 100 mg) met paracetamol of een NSAID zou mogelijk een additief analgetisch effect geven.[39] Het combinatiepreparaat op basis van acetylsalicylzuur en coffeïne is niet meer beschikbaar sinds april 2023.
- Het associëren van codeïne of coffeïne met acetylsalicylzuur of paracetamol, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken (*zie 8.3.2.*).[40] De preparaten die codeïne bevatten, zijn steeds onderworpen aan een voorschrift.
- De vaste associatie paracetamol + ibuprofen kan het risico van overdosering door paracetamol (*zie 8.2.1.*)

verhogen. Deze combinatie zou zo kort mogelijk moeten worden gebruikt wegens de mogelijke gastro-intestinale risico's (door de aanwezigheid van een NSAID), *zie Folia oktober 2023*.

Contra-indicaties

- Voor acetylsalicylzuur, *zie 8.2.2.*.
- Voor ibuprofen, *zie 9.1.1.*.
- Voor de meeste combinatiepreparaten worden nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld in de SKP.

Ongewenste effecten

- *Zie 8.2.1.*, *8.2.2. en 9.1.1.*
- Of chronisch gebruik van de analgetische combinatiepreparaten aanleiding kan geven tot analgetica-nefropathie blijft controversieel.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 8.2.1.*, *8.2.2. en 9.1.1.*

Interacties

- *Zie 8.2.1.*, *8.2.2. en 9.1.1.*
- Coffeïne is een substraat en inhibitor van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 8.2.1.*, *8.2.2. en 9.1.1.*
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng een zoutarm dieet. Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij langdurig gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

8.3. Opioïden

Opiaten zijn (natuurlijke of semi-synthetische) moleculen structureel verwant aan opium (bv. morfine). Opioïden (vroeger "narcotische analgetica") groeperen alle moleculen die binden op de opioïdreceptoren in de hersenen.

Plaatsbepaling

- Bij het opstarten van opioïden is het belangrijk om voor elk individu realistische doelstellingen vast te leggen om de pijn te verlichten en de dagelijkse functionele capaciteit te verbeteren. De risico-batenverhouding moet regelmatig worden geëvalueerd. Het is noodzakelijk de patiënt vooraf te informeren over de risico's op de meest voorkomende ongewenste effecten, zoals misselijkheid en obstipatie, maar ook over de noodzaak van het geleidelijk stoppen met de medicatie[40] [i.v.m. het afbouwen van opioïden, *zie Folia juni 2021*]. Het gebruik van opioïden gaat samen met een multidisciplinaire aanpak van de onderliggende pathologie.[6]
- *Zie 8.1.* voor de plaats van opioïden bij chronische pijn en bij de pijnbestrijding in de palliatieve zorg.
- Er is de laatste jaren een enorme toename van gebruik van opioïden buiten de context van palliatieve zorg. In sommige landen spreekt men van een echte 'opioïd-crisis' wegens sterk toegenomen sterfte hierdoor.
- De opioïden kunnen geklasseerd worden volgens hun pijnstillend vermogen:
  - *Zwakwerkende opioïden*: codeïne, dihydrocodeïne, tramadol.
  - *Matig werkende opioïden*: pethidine, tilidine.
  - *Sterkwerkende opioïden*: buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, piritramide, sufentanil, tapentadol.

- Opioïden zijn agonisten ter hoogte van de opioïdreceptoren (vooral μ, κ en δ), en worden ook als volgt geklasseerd:
  - *Zuivere agonisten*: codeïne, dihydrocodeïne, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, pethidine, piritramide, sufentanil, tapentadol, tilidine, tramadol.
  - *Partiële agonisten*: buprenorfine.
  - *Gemengde agonisten/antagonisten*: het vroegere pentazocine.
- Gelijktijdig gebruik van meerdere opioïden is meestal zinloos. Het kan zelfs leiden tot verminderde pijnstilling als zuivere agonisten gelijktijdig gebruikt worden met partiële agonisten of gemengde agonisten/antagonisten (*zie rubriek "Interacties"*). Wel kan morfine (als siroop, in subcutane injectie of als preparaat met normale afgifte) als *rescue* medicatie bij doorbraakpijnen gebruikt worden bij kankerpatiënten die reeds behandeld zijn met morfine met verlengde afgifte of met of buprenorfinepleisters.
- Bij onvoldoende pijnstilling, bij ernstige ongewenste effecten of bij verandering van de toedieningsweg kan van opioïd worden veranderd ("opioïdrotatie").[23] Conversietabellen tussen verschillende middelen geven echter slechts benaderende informatie en individuele aanpassing moet gebeuren. Opioïdrotatie is niet zonder risico en in geval van twijfel is het advies van een expert nuttig. In *Tabel 8a. en Tabel 8b. in 8.3.* wordt een benaderende equivalentielijst van opioïden vermeld.
- Er bestaat geen overtuigend bewijs van de werkzaamheid van opioïden bij neuropathische pijn [*zie Folia juni 2017*].
- Bij chronische niet-kankerpijn is de plaats van opioïden zeer beperkt: opioïden zijn waarschijnlijk op lange termijn niet doeltreffender dan niet-opioïden, en geven aanleiding tot meer ongewenste effecten [*zie Folia september 2016 en Folia februari 2018*].[23] Zeker hier dient men vooraf een grondig bio-psychosociaal bilan te maken en zijn nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties noodzakelijk om de risico-batenverhouding opnieuw te beoordelen. In het begin van de behandeling moeten realistische doelstellingen worden bepaald om de pijn te verlichten en de functionele capaciteit in het dagelijks leven van de patiënt te verbeteren.[23] Wanneer de chronische niet-kankerpijn niet onder controle is met een opioïd, moet nagegaan worden of het opioïd moet worden voortgezet en moet afbouwen van het opioïd overwogen worden. Indien er toch met een opioïd behandeld wordt, geven de richtlijnen het advies om de duur van de behandeling ervan te beperken tot 3 maanden, de dosis te beperken tot < 50 mg morfine-equivalent per dag, en een dosisverhoging tot ⩾ 90 mg te vermijden.[6] Om onttrekkingsverschijnselen te vermijden worden opioïden best geleidelijk aan afgebouwd via afbouwschema's [zie ook e-learnings in ons Auditorium: *"Opioïdgebruik en chronische pijn"* et *"Afbouwen van opioïden"*, en *Folia juni 2021*].
- Codeïne wordt gebruikt bij matig ernstige pijn, in combinatie met paracetamol of met ibuprofen (*zie 8.3.2.*), en als antitussivum (*zie 4.2.1.*). Ook voor codeïne zijn er de ongewenste effecten en is er het risico van afhankelijkheid van opioïden. Codeïne is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot morfine. Het associëren van codeïne met paracetamol of met ibuprofen (*zie 8.3.2.*) zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken.[23] Een korte behandelingsduur in geval van acute pijn verkleint waarschijnlijk die risico's [*zie Folia maart 2023*].
- Tramadol: het pijnstillend effect van tramadol berust zowel op een morfineachtig effect als op noradrenerge en serotoninerge effecten. In de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (*zie 8.1.*) wordt tramadol beschouwd als alternatief voor codeïne. Tramadol wordt in toenemende mate voorgeschreven bij chronische pijn, hoewel de werkzaamheid hierbij zeer weinig onderbouwd is en het, zoals andere opioïden, aanleiding geeft tot belangrijke ongewenste effecten en afhankelijkheid [*zie Folia februari 2018*].[23]
- Tapentadol: het pijnstillend effect van tapentadol berust zowel op een morfineachtig effect als op noradrenerge effecten. De ervaring met tapentadol is beperkt, en de equivalente dosis ten opzichte van morfine of andere opioïden is niet goed bekend.
- De plaats van de matig werkende opioïden is weinig onderbouwd. In sommige landen, bijvoorbeeld in de Verenigde Staten en in Nederland, worden eerder lage doses sterkwerkende opioïden vooropgesteld.[23]

- Fentanyl en buprenorfine zijn beschikbaar als pleisters voor transdermale toediening. Ze hebben enkel chronische pijn als indicatie (SKP). Het gebruik van die pleisters is enkel logisch bij stabiele pijn, gezien bij aanbrengen of verwijderen van de pleister of bij aanpassen van de dosis, de plasmaconcentraties en het effect slechts traag wijzigen.
- Sufentanil sublinguaal heeft als indicatie in de SKP de behandeling van matige tot ernstige pijn. Sufentanil is een krachtig opioïd. Het wordt voorbehouden voor gebruik in het ziekenhuis gedurende zeer korte termijn (SKP), wegens het risico op respiratoire depressie.
- Methadon en buprenorfine kunnen ook aangewezen zijn als substitutiebehandeling bij patiënten met opioïdafhankelijkheid (DSM-V), (*zie 10.5.3.*).
  - Voor magistrale bereidingen op basis van methadon: *zie 10.5.3.*
- De opioïden die specifiek gebruikt worden in het kader van anesthesie, worden vermeld in *18.1.2.*.
- De tinctuur van Papaver somniferum (Opium, onvermengd; opiumtinctuur) heeft als indicatie in de SKP - zonder specifieke studies - de behandeling van ernstige diarree bij volwassenen wanneer andere behandelingen falen (*zie 3.6.6.*).

Tabel 8a. Benaderende equivalentielijst voor perorale (or.), subcutane (s.c.), intramusculaire (i.m.), intraveneuze (i.v.) en sublinguale (subling.) opioïden (bron British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* **en SKP's) (online versie, laatst geraadpleegd op 01/02/2025)**

VAN	NAAR	CONVERSIE
Codeïne or.	Tramadol or.	Zelfde dosis
Codeïne or.	Morfine or.	Deel codeïne or. dosis door 10
Codeïne or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel codeïne or. dosis door 30
Dihydrocodeïne or.	Morfine or.	Deel dihydrocodeïnedosis or. door 10
Hydromorfon or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel hydromorfon or. dosis door 3
Morfine or.	Oxycodon or.	Deel morfine or. dosis door 1,5
Morfine or.	Oxycodon s.c./i.v.	Deel morfine or. dosis door 3
Morfine or.	Hydromorfon or.	Deel morfine or. dosis door 5
Morfine or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel morfine or. dosis door 15
Morfine or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel morfine or. dosis door 3
Morfine or.	Buprenorfine subling.	Deel morfine or. dosis door 30
Oxycodon or.	Hydromorfon or.	Deel oxycodon or. dosis door 3,3
Oxycodon or.	Oxycodon s.c./i.v.	Deel oxycodon or. dosis door 2

Tramadol or.	Morfine or.	Deel tramadol or. dosis door 10
Tramadol or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel tramadol or. dosis door 30

Tabel 8b. Benaderende equivalentielijst voor transdermale (transderm.) opioïden (bron British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* en SKP's (online versie, laatst geraadpleegd op 01/02/2025))

Buprenorfine-equivalentietabel *~ = komt overeen met*		
35 µg/u patch	**~**	**84 mg/24 u morfine or.**
52,5 µg/u patch	**~**	**126 mg/24 u morfine or.**
70 µg/u patch	**~**	**168 mg/24 u morfine or.**
Fentanyl-equivalentietabel *~ = komt overeen met*		
12,5 µg/u patch	**~**	**30 mg/24 u morfine or.**
25 µg/u patch	**~**	**60 mg/24 u morfine or.**
50 µg/u patch	**~**	**120 mg/24 u morfine or.**
75 µg/u patch	**~**	**180 mg/24 u morfine or.**
100 µg/u patch	**~**	**240 mg/24 u morfine or.**

Indicaties (synthese van de SKP)

- Matig tot ernstige pijn wanneer niet-opioïde analgetica onvoldoende zijn.
- Methadon en buprenorfine: ook gebruikt als substitutiebehandeling bij opioïdafhankelijkheid (*zie 10.5.3.*).

Contra-indicaties

- Acute respiratoire depressie, acute astma-aanval, ernstig COPD; coma; verhoogde intracraniële druk; patiënten met risico van paralytische ileus.
- Buprenorfine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Codeïne: ook *ultrarapid metabolizers* voor CYP2D6 *zie Inl.6.3.*; vrouwen die borstvoeding geven; kinderen en adolescenten tot 18 jaar wanneer gebruikt bij pijn na tonsillectomie; na adenoïdectomie omwille van slaapapneu. Codeïne wordt op de website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Hydromorfon: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Methadon: ook risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Morfine: ook acuut leverlijden (SKP).
- Pethidine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Tapentadol: wordt op de website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Tramadol: ook niet-gecontroleerde epilepsie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Obstipatie; er treedt hiervoor geen tolerantie op.
- Sedatie die vooral de eerste dagen aanwezig is (met mogelijk impact op veiligheid in verkeer of werk). Bij sedatie die lang aanhoudt of opnieuw optreedt, alsook bij respiratoire depressie, moet gedacht worden aan overdosering, vertraagde afbraak of potentialisatie door interactie met andere geneesmiddelen of

alcohol.
- Euforie.
- Nausea en braken, vooral in de eerste weken van de behandeling of bij te snel verhogen van de dosis.
- Orthostatische hypotensie.
- Respiratoire depressie, vooral met de sterkwerkende opioïden.
- Zweten.
- Pylorusspasme, contractie van de galwegen en van de sfincter van Oddi.
- Slokdarmstoornissen.
- Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie: goed aangetoond bij gebruik van opioïden bij acute postoperatieve pijn, meer controversieel maar ook mogelijk bij gebruik bij chronische pijn.
- Tolerantie voor de therapeutische en de ongewenste effecten, naargelang dosis en duur van toediening; het obstiperend effect blijft wel bestaan. Dosisverhoging is vereist om te compenseren voor de tolerantie.
- Psychische afhankelijkheid, tot toxicomanie.
- Lichamelijke afhankelijkheid bij langdurig gebruik, met ontwenningsverschijnselen bij plots onderbreken van de behandeling. Dit risico bestaat voor alle opioïden, ook voor zwakwerkende opioïden. Bij stoppen van de behandeling moet de dosis steeds progressief worden verminderd [*zie Folia juni 2021*].
- **Methadon: ook QT-verlenging** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).
- Tapentadol: ook duizeligheid, hoofdpijn, beven, agressief gedrag, serotoninesyndroom; convulsies werden ook gezien, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen (*zie Inl.6.2.8.*).
- Tramadol: ook anafylactische reacties, monddroogte, vertigo, beven, hypoglykemie; ook convulsies, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen (*zie Inl.6.2.8.*).
- Sufentanil: bradycardie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - **Opioïden zijn af te raden tijdens de zwangerschap.** Wanneer een opioïd noodzakelijk is tijdens de zwangerschap, de behandeling zo kort mogelijk houden en de dosis zo laag mogelijk
  - **Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap (vooral in het derde trimester): risico op ontwenningsverschijnselen (o.a. hard huilen, agitatie, slecht eten) bij de pasgeborene.**
  - **Gebruik vlak voor of tijdens de bevalling: risico op sufheid en respiratoire depressie bij de pasgeborene.**
  - Gebruik van opioïden tijdens de zwangerschap kan misschien leiden tot **een heel licht verhoogd risico op neuropsychiatrische aandoeningen bij kinderen.** Dit risico was meer toegenomen bij een hogere dosering, inname van verschillende opioïden, langere duur van bloostelling.
  - In verband met zwangere vrouwen met opioïdafhankelijkheid, *zie Folia december 2006 en Folia juni 2023*.
- Borstvoeding: gebruik van opioïden mag, maar moet voorzichtig gebeuren.

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten hebben opioïden dezelfde plaats als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). Oudere personen zijn echter bijzonder gevoelig voor de ongewenste effecten van opioïden; een behandeling moet gestart worden aan lage doses, die vervolgens kunnen worden verhoogd tot het gewenste effect is bereikt.
- Bij aanhoudende niet-kankergerelateerde nociceptieve pijn worden opioïden slechts overwogen na falen van andere behandelopties (*zie 8.1.* rubriek "Plaatsbepaling"). Wegens onder andere het risico op afhankelijkheid en omdat oudere patiënten gevoelig zijn voor de ongewenste effecten, worden opioïden enkel voorgeschreven aan patiënten bij wie de risico-batenverhouding positief is. De duur van de behandeling en het afbouwen ervan worden best reeds overwogen bij het voorschrijven [*zie Folia juni*

2021].

- In geval van nierinsufficiëntie moet de startdosis worden verlaagd en/of moet het interval tussen de dosissen worden verlengd.
- Bij oudere patiënten hebben zwakwerkende opioïden (codeïne, dihydrocodeïne, tramadol) geen meerwaarde ten opzichte van sterkwerkende opioïden in lage dosis. Ze veroorzaken talrijke, moeilijk op te vangen farmacokinetische interacties, met een risico op ernstige overdosering, en zouden bij kwetsbare ouderen relatief meer ongewenste effecten veroorzaken dan sterkwerkende opioïden.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verminderd pijnstillend effect van zuivere agonisten (bv. morfine, methadon) bij het toevoegen van een partiële agonist zoals buprenorfine of een opioïdantagonist.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect (o.a. benzodiazepines) of met alcohol [*zie Folia januari 2019*].
- Risico op sedatie en ademhalingsdepressie in combinatie met pregabaline of gabapentine.
- Fentanyl, methadon, pethidine en tramadol: risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking.
- Buprenorfine, codeïne, morfine, oxycodon en tapentadol: risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt.
- Methadon: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Tramadol en tapentadol: verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (*zie Inl.6.2.8.*).
- Codeïne (prodrug) en tramadol zijn substraten van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) met o.a. verminderde omzetting naar de actieve metaboliet door CYP2D6-inhibitoren, en daardoor mogelijk verminderd analgetisch effect. Tramadol is ook een substraat van CYP2B6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Buprenorfine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Fentanyl is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. et Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Morfine is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Oxycodon is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Sufentanil is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het risico van misbruik en opioïdafhankelijkheid is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van (alcohol)afhankelijkheid. Oxycodon geeft waarschijnlijk een groter risico van afhankelijkheid, en fentanyl mogelijk ook.
- Bij chronisch gebruik zijn langwerkende preparaten te verkiezen en is systematisch gebruik van kortwerkende preparaten te vermijden, tenzij bij doorbraakpijnen.
- Gebruik van sterkwerkende opioïden voor chronische pijn bij niet-oncologische patiënten is zeer controversieel [*zie Folia september 2016*]. Zeker hier dient men vooraf een grondig bio-psychosociaal bilan te maken. Nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn noodzakelijk.
- Sommige studies suggereren dat het gebruik van langwerkende opioïden in plaats van kortwerkende opioïden bij niet-kankerpijn leidt tot meer onopzettelijke overdoseringen, vooral aan het begin van de behandeling.[41]
- Zowel miosis als mydriase zijn alarmsignalen bij intoxicatie. Miosis wijst op een overdosis in een acute situatie, maar kan bij chronische gebruikers afwezig zijn bij intoxicatie. Bij acute overdosis met ernstige

respiratoire depressie met zuurstoftekort kan mydriase ontstaan.

- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie omwille van een meer uitgesproken effect.
- Codeïne is een prodrug waaruit via CYP2D6 morfine wordt gevormd. Een overdreven effect werd gezien bij *ultrarapid metabolizers* van codeïne [*zie Folia december 2006*]. Bij trage metaboliseerders (5 à 10% van de Europese bevolking) daarentegen geeft codeïne mogelijk onvoldoende pijnstillend effect.
- Bij chronisch gebruik van een opioïd dient reeds preventief de obstipatie bestreden te worden door gebruik van een laxativum [*zie Folia januari 2003*]. Ook methylnaltrexon (*zie 8.4.*) kan gebruikt worden. In de vaste associatie oxycodon + naloxon (*zie 8.3.2.*) heeft naloxon als doel de obstipatie door oxycodon tegen te gaan: er is echter geen bewijs van superioriteit ten opzichte van een klassieke laxatieve behandeling.
- Buprenorfine: buprenorfine is verkrijgbaar in verschillende vormen en doseringen. Er zijn gevallen van voorschrijf- en afleverfouten gemeld met buprenorfine sublinguaal, meestal met de dosering van 200 µg (gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige pijn) en de dosering van 2 mg (gebruikt bij de behandeling van opioïdafhankelijkheid), *zie 10.5.3.*. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven en afleveren van buprenorfine sublinguaal.[42] Het monopreparaat van buprenorfine sublinguaal met als indicatie substitutiebehandeling bij opioïdafhankelijkheid is niet meer gecommercialiseerd sinds januari 2026.
- Transdermale pleisters:
  - Het is zeer belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de SKP goed te volgen. Bij verkeerd gebruik werden ernstige ongewenste effecten beschreven, zelfs met gebruikte opioïdpleisters, bv. bij kinderen [*zie Folia september 2012*]. De transdermale absorptie vergroot door koorts, overvloedig zweten en blootstelling aan warmtebronnen (b.v. douche, warmwaterkruik). Het effect van transdermale pleisters is moeilijker te controleren vanwege hun afgifte (die varieert afhankelijk van de dikte van de subcutane vetlaag) en de lange halfwaardetijd (tot 40 uur na verwijdering).
  - De pleisters mogen niet verknipt worden volgens de SKP's [*zie Folia september 2012 en Folia december 2019*]. Voor de huidige matrix-pleisters (alle fentanyl en buprenorfine pleisters in België) is dit waarschijnlijk geen probleem maar blijft dit onduidelijk en 'off-label' gebruik. Beschadigde pleisters mogen niet gebruikt worden.
- Patiënten worden gevraagd om gebruikte pleisters stevig dubbel te plooien met de kleefzijden tegen elkaar en ze in de oorspronkelijke verpakking te bewaren. Aanbevolen wordt om ze op een veilige plaats te bewaren (vooral buiten het bereik van kinderen) en ze terug te brengen naar de apotheek, zodat ze correct kunnen worden afgevoerd. Zo kan elk risico op ongevallen en misbruik worden vermeden.
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op een zoutarm dieet. Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij langdurig gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte (*zie Folia mei 2023*).

8.3.1. Enkelvoudige preparaten

8.3.2. Combinatiepreparaten analgetica + opioïden

De associatie van paracetamol + codeïne + coffeïne is niet meer gecommercialiseerd sinds maart 2025.

Plaatsbepaling

- Voor de aanpak van pijn, *zie 8.1.*
- Preparaten met één enkel actief bestanddeel zijn steeds te verkiezen vanuit veiligheidsstandpunt.
- Bij onvoldoende effect van paracetamol, wordt soms voor een korte periode codeïne in voldoende dosis (bij volwassenen 30 mg codeïne of meer per dosis) geassocieerd; dergelijke doses codeïne geven wel

ongewenste effecten, vooral bij ouderen (zie rubriek "*Bijzondere voorzorgen*").
- De plaats van de associatie ibuprofen + codeïne is niet duidelijk en het gebruik ervan zou moeten beperkt zijn in de tijd.
- Het associëren van codeïne, coffeïne of andere psychotrope geneesmiddelen met paracetamol of met ibuprofen, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.[23]
- In enkele studies is aangetoond dat vaste associaties met tramadol + paracetamol en tramadol + dexketoprofen doeltreffender zijn dan de verschillende bestanddelen in monotherapie [*zie Folia februari 2019*].[23] De bestanddelen van deze twee associaties hebben verschillende halfwaardetijden, en dit beïnvloedt de analgetische werking. Volgens de SKP heeft de associatie met tramadol + dexketoprofen als enige indicatie de kortdurende behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen.

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

- *Zie 8.2.1. (paracetamol)*, *8.3. (opioïden)*, *8.4. (opioïdantagonisten) en 9.1.*
- Bijzondere aandacht dient te gaan naar ouderen, bij wie het risico van gastro-intestinale bloedingen, hartfalen en nierfalen door NSAID's, en het risico van obstipatie, verwardheid en sedatie door opioïden zijn verhoogd.
- Contra-indicatie voor codeïne bevattende middelen: nierinsufficiëntie (SKP).
- Voor sommige combinatiepreparaten worden nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie als contra-indicaties in de SKP vermeld.

8.3.3. Combinatiepreparaten opioïden + opioïdantagonist

Plaatsbepaling

- Voor de associatie van oxycodon + naloxon is het volgens de SKP de bedoeling om met een lokaal effect van naloxon de obstipatie door oxycodon tegen te gaan. Het is echter niet duidelijk of dit voordelen biedt t.o.v. een klassieke laxatieve behandeling. Deze associatie heeft als indicatie in de SKP bepaalde ernstige tot zeer ernstige vormen van rustelozebenensyndroom ("*restless legs syndrome*"), de risico-batenverhouding van opioïden is betwistbaar in deze indicatie [*zie Folia februari 2015*].[43]
- Deze associatie bevat een opioïdantagonist en is dan ook niet bedoeld om samen met een ander opioïd te worden gebruikt.

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

- *Zie 8.3.* en *8.4.*.
- Bij oudere patiënten is bijzondere aandacht nodig voor het hoger risico op obstipatie, verwardheid en sedatie door opioïden.

8.4. Opioïdantagonisten

Naloxon, nalmefeen en naltrexon zijn antagonisten van de centrale en perifere opioïdreceptoren.
Methylnaltrexon en naldemedine zijn antagonisten van de perifere opioïdreceptoren (PAMORA's), o.a. ter hoogte van de maag-darmmucosa.

Plaatsbepaling

- Methylnaltrexon [*zie Folia januari 2015*] en naldemedine hebben als indicatie in de SKP de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa, en dit zonder het pijnstillend effect van het opioïd te wijzigen. De doeltreffendheid van methylnaltrexon en naldemedine is beperkt en de meerwaarde van de ene molecule ten opzichte van de andere of van beide

molecules ten opzichte van de klassieke laxativa is niet bewezen. De risico-batenverhouding is staat ter discussie onder andere wegens de zeer frequente buikklachten.[44]

- Nalmefeen is volgens de SKP geïndiceerd bij patiënten met alcoholafhankelijkheid voor de reductie van alcoholconsumptie (*zie 10.5.1.*).
- Naloxon (*zie 20.1.1.8.*) kan gebruikt worden bij acute intoxicaties met opioïden.[45]
- Naltrexon (*zie 10.5.3.*) kan worden gebruikt bij personen met opioïdafhankelijkheid na de initiële desintoxicatiefase. Het wordt ook soms gebruikt in het kader van alcoholafhankelijkheid voor behoud van abstinentie ter ondersteuning van terugvalpreventie (*zie 10.5.1.*).[46] Een associatie van bupropion met naltrexon heeft obesitas als indicatie in de SKP, maar de risico-batenverhouding van deze associatie is ongunstig (*zie 5.2.4.*).

Contra-indicaties

- Methylnaltrexon en naldemedine: gastro-intestinale obstructie of risico ervan.

Ongewenste effecten

- Methylnaltrexon: abdominale pijn, flatulentie, diarree, nausea, vertigo; zelden maag- en darmperforatie.
- Naldemedine: abdominale pijn, diarree, nausea en braken.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: 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: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Ontwenningsverschijnselen of verlies van het analgetisch effect bij associëren met opioïden.
- Naldemedine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Febrile seizure>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/566/prevention (geraadpleegd op 2024-01-26)
2. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children (geraadpleegd op 2024-01-26)
3. **Dynamed**, *Fever in Adults - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/fever-in-adults-approach-to-the-patient#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-01-26)
4. **Narayan Kaajal ; Cooper Simon ; Morphet Julia ; Innes Kelli**, *Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review.*, J Paediatr Child Health, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437025
5. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention (geraadpleegd op 2024-01-26)
6. **Keizer D. ; Luiten W. E. ; Schouten F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Pijn*, NHG, 2023
7. **BNF**, *British National Formulary*, https://www.medicinescomplete.com (geraadpleegd op 2024-12-20)
8. **KCE**, *Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculaire pijn*, https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/klinische-richtlijn-rond-lage-rugpijn-en-radiculaire-pijn (geraadpleegd op 2024-02-16)
9. **BMJ Best Practice**, *Reactive arthritis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/597/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-29)

10. **BMJ Best Practice**, *Tension-type headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/12/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-29)
11. **Brayfield. A. ; Cadart C.**, *Martindale, The Complete Drug Reference*, https://www.micromedexsolutions.com/ (geraadpleegd op 2024-12-20)
12. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-29)
13. **BMJ Best Practice**, *Acute Abdominal Pain in Adults - Approach to the Patient>Management>Analgesia*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/acute-abdominal-pain-in-adults-approach-to-the-patient#ANALGESIA (geraadpleegd op 2024-01-29)
14. **BMJ Best Practice**, *Cholelithiasis (gallstones)>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000206/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-29)
15. **Dynamed**, *Sciatica>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/sciatica#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-01-29)
16. **Van Cauwenbergh S.**, *Richtlijn Multimodale aanpak van Chronische primaire pijn (CPP)*, WOREL, 2025
17. **Mansoor U. Keen ; Narothama R. Aeddula**, *Analgesic Nephropathy*, 2023, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082145/
18. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Pharmacologic Management>Analgesics, Including Ketamine and Opioids>Opioids and Tramadol*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#TOPIC_NDN_X32_2NB (geraadpleegd op 2024-01-29)
19. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid arthritis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-29)
20. **KCE**, *Guide de pratique clinique pour les douleurs lombaires et radiculaires*, https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/guide-de-pratique-clinique-pour-les-douleurs-lombaires-et-radiculaires (geraadpleegd op 2024-02-16)
21. **Ferraro M. C. ; Urquhart D. M. ; Ferreira G. E. ; Wewege M. A. ; Abdel Shaheed C. ; Traeger A. C. ; Hoving J. L. ; Visser E. J. ; McAuley J. H. ; Cashin A. G.**, *Antidepressants for low back pain and spine-related leg pain*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40058767
22. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes > Management > Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/emergingtxs (geraadpleegd op 2025-04-25)
23. **Worel**, *Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22143C0F57-F955-4415-905D-A7A100DA860B%22%7D (geraadpleegd op 2017-06-29)
24. **BMJ Best Practice**, *Assessment of acute headache in adults> Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/9/differentials (geraadpleegd op 2024-01-30)
25. **Banzi R. ; Cusi C. ; Randazzo C. ; Sterzi R. ; Tedesco D. ; Moja L.**, *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults (Review)*, 2015, https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011681/full
26. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach (geraadpleegd op 2024-01-30)
27. **Dynamed**, *Pain Management in Palliative Care>Management>Medications>Approach to medication management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/pain-management-in-palliative-care-19#APPROACH_TO_MEDICATION_MANAGEMENT__WHO_PAIN_LADDER (geraadpleegd op 2024-02-14)
28. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Contents*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (geraadpleegd op 2024-01-30)
29. **ACHG**, *Palliatieve zorg (symptoomcontrole)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1274?searchTerm=palliati (geraadpleegd op 2020-07-02)
30. **Ephor**, *Ephor > Geneesmiddelengroep > Opioïden > Tramadol*, https://ephorapp.nl/tabs/home/node/726/type/desktop-folder?type=folder (geraadpleegd op 2025-05-07)
31. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Overview and Recommendations>Management*, https://www-

dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-02-01)
32. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Pharmacologic Management>Overview of Pharmacologic Management>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#GUID-FC1560EA-1463-4A57-AC97-6570B655A459 (geraadpleegd op 2024-02-01)
33. **Sheikh Jameela ; Allotey John ; Sobhy Soha ; Plana Maria Nieves ; Martinez-Barros Hilario ; Naidu Harshitha ; Junaid Fatima ; Sofat Reecha ; Mol Ben W ; Kenny Louise C ; Gladstone Melissa ; Teede Helena ; Zamora Javier ; Thangaratinam Shakila**, *Maternal paracetamol (acetaminophen) use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: umbrella review of systematic reviews*, BMJ, 2025, https://www.bmj.com/content/bmj/391/bmj-2025-088141.full.pdf
34. **Luo Shan ; Gong Qiaowa ; Ai Yujie ; Zhang Jiayue ; Chan Linda ; Wong William Chi Wai ; Ip Patrick ; Chan Esther Wai Yin ; Tanuseputro Peter ; Wong Ian Chi Kei ; Wan Eric Yuk Fai**, *Prenatal Acetaminophen (Paracetamol) Use and the Risk of Autism and/or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Sibling-Matched Cohorts*, JAMA Internal Medicine, 2026, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2026.2215| https://watermark02.silverchair.com/jamainternal_luo_2026_oi_260035_1782242467.52942.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1gwggNUBgkqhkiG9w0BBwagggNFMIIDQQIBADCCAzoGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMRkLcEMn0j9tjcegKAgEQgIIDC9gSDN9hGjgSahEOCJO4-y2rF6DYSJW5P7HeSkZkMCT42FuyNWm2n-jzWboFhW064Kjhn_KiqegAbQNOl0iv-X4k-hEQRS5opWTPwhMutZnutSZ4IC9c3vSPyNU8OvYUh0RigPfSJB_vKEwQhrrDSiaBkVphqqp6EnakGqL68Eh4An8hrFmcdUCBsvVJy6uxCkpPQOKmVai-6TcqSqmQSTwVt2me_MSxBVDt23v3nKVcPJ28RFE96etveYPHKEwCWCR-_4lPRpBHq7rdqV4e5Qx6DvFEGaiIqW7vOW-oy0m5yKRmDzUl4cBPKy15U7wnjcF53ZJfd-YnRy_PpJ-byC4Jt-27K2jEKjHzncCq6juY7_62c0nCR9RFVv90j4yLZo-Z25f25A9YadXWafKnM7lHAcj9lRIzblqvDm9ccZfcsJxvlqCCnUKGwqowYE0s7YuN2jLV2BWwDeOjl17iov-qdMDvhCsBfeajAxY0OGR5nvaAMcQ5JvXBGq_yDN5P3CieLfml2u-_I1MuC27h9fCIS9jxHDx0hl8aWvLb5c-6VPKaC-uwoHFX0J6fTHYT0_qYNulRqM8U6AGLp2asbQue3gCsVk9eSabXLQ7yww9kHy9RRpyuA_KRBMPzU5f0x9TQBQmhHHA2UE9Ia_ZkjiTYsR9nXtAWm1SP-pEVUCcd3MHS-WgIxYWs-W-g9vgdhFXUWzDpfWMECbqGrEj960IIEsoTjUCGTe_1CYnrsbxsjsjvMuqSYy8rhuKmG4HTqjAU8XD2NFbfYHSLzPTeFz2ofbz9jwTLoRkPoSRG1hbwbh6jQXlv6aw8hm7nf30N7qKWVyuP7Sab7vo-tRYOuu3t9souf5z72nsLxkIC1J568oljGes-yNdnDuhEsn4Lzjp7biHQViMD0UymlRxq3m9bZYfomggvuhUqSADAeMNdAExMu9ky300RJRR9KwZ5z5yMyU9Hc_LaHHA1tMbtHZBeYM3GhiEmWlq5h79S6tkslOjfWOZrGuE1fEHeASfH0yIP2Gzv15fAhxe
35. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention (geraadpleegd op 2024-02-01)
36. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (geraadpleegd op 2024-03-18)
37. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
38. **Dynamed**, *Management of Acute Perioperative Pain>Perioperative Analgesic Medications>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-acute-perioperative-pain#GUID-9A23D309-D91D-476E-BEFC-2F0702281ADF (geraadpleegd op 2024-02-01)
39. **Preston C.L. editor**, *Stockley's drug interactions*, https://www.medicinescomplete.com/ (geraadpleegd op 2024-12-20)
40. **Henrard G. ; Cordyn S. ; Chaspierre A.**, *Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn*, 2017, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1239

41. **Miller M. ; Barber C. W. ; Leatherman S. ; Fonda J. ; Hermos J. A. ; Cho K. ; Gagnon D. R.**, *Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy*, JAMA Intern Med, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686208|http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/933657/ioi140148.pdf
42. **Canning M. ; Suckling B. ; Varitimos M.**, *Risks associated with sublingual buprenorphine prescribing, dispensing and administration*, Australian Prescriber, 2025, https://australianprescriber.tg.org.au/articles/risks-associated-with-sublingual-buprenorphine-prescribing-dispensing-and-administration.html
43. **Dynamed**, *Restless Legs Syndrome (RLS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/restless-legs-syndrome-rls (geraadpleegd op 204-02-01)
44. **BMJ Best Practice**, *Constipation* > *Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/treatment-algorithm
45. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder* > *Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach
46. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder* > *Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/treatment-algorithm

9. Osteo-articulaire aandoeningen

9.1. Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen
9.2. Chronische artritis
9.3. Jicht
9.4. Artrose
9.5. Osteoporose en ziekte van Paget
9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

9.1. Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen

NSAID's hebben een inhiberend effect op cyclo-oxygenase-enzymen (COX-enzymen): cyclo-oxygenase-2 (COX-2), dat een rol speelt in de vorming van de prostaglandinen die betrokken zijn bij inflammatie, en cyclo-oxygenase-1 (COX-1), dat o.a. betrokken is bij de synthese van prostaglandinen die een rol spelen bij de bescherming van de maagwand.
Oraal ketoprofen is niet meer gecommercialiseerd sinds oktober 2025.

Plaatsbepaling

- Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) hebben analgetische en antipyretische eigenschappen (*zie 8.1.*), ontstekingsremmende eigenschappen en sommige niet-selectieve NSAID's hebben ook antiaggregerende eigenschappen.
- Hoewel acetylsalicylzuur, dat in een ander hoofdstuk wordt besproken (*zie 8.2.2.*) ook een anti-inflammatoir effect heeft, wordt de benaming "niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen" in de meeste bronnen voorbehouden voor de producten die in dit hoofdstuk worden besproken.
- Gezien de talrijke ongewenste effecten van NSAID's (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*) is een risico-batenafweging belangrijk bij elk gebruik.
- NSAID's worden meestal in twee groepen ingedeeld, de niet-selectieve NSAID's (ns-NSAID) en de COX-2-selectieve NSAID's, ook wel coxib's genoemd (celecoxib, etoricoxib en parecoxib), hoewel de selectiviteit niet absoluut is.
- De COX-2-selectieve NSAID's hebben een anti-inflammatoir effect dat vergelijkbaar is met dat van de niet-selectieve NSAID's. Ze veroorzaken minder vaak symptomen van dyspepsie en het risico op ernstige gastro-intestinale complicaties is iets minder hoog dan dat van de meeste niet-selectieve NSAID's, maar ze veroorzaken vermoedelijk een grotere toename van het risico op cardiovasculaire problemen (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
- Hoewel de niet-selectieve NSAID's in wisselende mate de plaatjesaggregatie inhiberen, heeft alleen acetylsalicylzuur (in lage dosis) een bewezen gunstig effect in de cardiovasculaire preventie. De COX-2-selectieve NSAID's hebben geen klinisch significante invloed op de plaatjesaggregatie.[1]
- Koorts:
  - Laaggedoseerd ibuprofen heeft als indicatie in de SKP koorts bij volwassenen en kinderen[2] ; laaggedoseerd naproxen heeft alleen koorts bij volwassenen als indicatie in de SKP.
  - NSAID's hebben een ongunstig risico-batenprofiel bij kinderen of ouderen met dehydratie, diarree of nierinsufficiëntie.[2 3]
  - Bij varicella zijn NSAID's te mijden vanwege hun risico op superinfectie (*zie rubriek "Ongewenste effecten"* en *Folia juli 2020*).[4]
  - Paracetamol heeft nagenoeg dezelfde werkzaamheid[5] en een veiliger profiel dan NSAID's bij de behandeling van koorts (*zie 8.2.*).
- Pijn:
  - De NSAID's voor lokaal gebruik (*zie 9.1.2.1.*) worden aangewend voor de symptomatische behandeling

van bepaalde chronische osteo-articulaire aandoeningen of bij traumata. Hun werkzaamheid is bij knie- of handartrose vaak vergelijkbaar met deze van de orale NSAID's en hun risico op ongewenste effecten is veel minder groot. Toch kunnen systemische effecten optreden, o.a. bij gebruik op grote huidoppervlakken en bij verminderde nierfunctie. Lokale ongewenste effecten zijn mogelijk.[6]

- Parenterale toediening van NSAID's heeft geen bewezen superioriteit ten opzichte van orale toediening. Ze heeft een onderbouwde plaats bij postoperatieve pijnbestrijding en bij nierkoliek. Met parenterale toediening worden de ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten niet vermeden.
- Er bestaan geen goed onderbouwde vergelijkingen tussen de orale NSAID's onderling i.v.m. hun analgetisch of anti-inflammatoir effect. Hetzelfde geldt voor de lokale NSAID's onderling.
- Het associëren van opioïden met NSAID's (*zie 8.3.2.*) kan leiden tot afhankelijkheid en misbruik. De vaste associaties hebben geen bewezen meerwaarde.
- Een vaste associatie van paracetamol met NSAID's (*zie 8.2.4.*) kan het risico op een overdosis paracetamol vergroten, omdat gebruikers zich niet altijd bewust zijn van het feit dat ze paracetamol innemen.

9.1.1. Systemische toediening van NSAID's

Oraal ketoprofen is niet meer gecommercialiseerd sinds oktober 2025.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Inflammatoire en degeneratieve aandoeningen van het bewegingsstelsel, bv. reumatoïde artritis, spondyloartritis, artrose.
- Reumatische ontstekingen van de weke delen, bv. bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis.
- Pijn en/of ontsteking, bv. primaire dysmenorroe, migraineaanval met of zonder aura, nier- of galstenen, acute jichtaanval.
- Posttraumatisch of postoperatief oedeem, bv. na tandheelkundige of orthopedische ingreep.
- Koorts: ibuprofen in lage dosis bij volwassenen en kinderen; naproxen in lage dosis bij volwassenen (*zie 8.1.*).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap:** afgeraden tijdens het 2e trimester en **gecontra-indiceerd tijdens het 3e trimester** (zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Actief gastroduodenaal ulcus.
- Gastro-intestinale bloeding of perforatie bij vroeger gebruik van NSAID's.
- Colitis ulcerosa of ziekte van Crohn.
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen, bloeddyscrasieën.
- Antecedenten van astma of urticaria ten gevolge van de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID.
- Ernstige dehydratie.
- Matig tot ernstig hartfalen.
- Nierinsufficiëntie.
- Leverinsufficiëntie: voor de meeste systemisch gebruikte NSAID's wordt leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld in de SKP. Op de website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" worden NSAID's als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- COX-2-selectieve NSAID's, aceclofenac, diclofenac en langdurige, hoge doses ibuprofen (⩾2400mg/dag): ook coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer vaatlijden.
- Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie.
- Parecoxib en celecoxib: antecedenten van een allergie voor sulfamiden.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last en ulcera.
  - Alle NSAID's kunnen aanleiding geven tot ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten, soms

zonder voorafgaande symptomen.
    - Het risico op gastro-intestinale complicaties hangt af van het type NSAID, maar ook van de dosis, de leeftijd van de patiënt (> 60 jaar), en of er al dan niet een voorgeschiedenis is van ulcera.[7]
    - In welke mate NSAID's onderling verschillen qua gastro-intestinaal risico blijft onderwerp van discussie. De verschillende oxicams (*zie 9.1.1.3.*) en ketorolac zouden een hoger risico geven van gastro-intestinale ongewenste effecten en ulcuscomplicaties zoals bloeding en perforatie. Met ibuprofen en COX-2-selectieve NSAID's zou er een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties zijn ten opzichte van de andere NSAID's.
    - Gastro-intestinale letsels kunnen optreden bij toediening van NSAID's ongeacht de toedieningsweg, ook parenteraal en rectaal.
    - Toevoeging van een PPI of van misoprostol aan een NSAID laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID te verminderen, maar elimineert dat risico niet. Er is een gedeeltelijk beschermend effect aangetoond tegen ulceratieve complicaties of bloedingen (*zie 3.1.*).
- Myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten [*zie Folia september 2014*, *Folia juni 2015 en Folia november 2015*].
    - Dit risico is waarschijnlijk het grootst voor de COX-2-selectieve NSAID's en voor aceclofenac en diclofenac. Naproxen en lage doses ibuprofen lijken het kleinste cardiovasculaire risico te hebben. Dat risico kan voor geen enkele NSAID worden uitgesloten.
    - Dit risico is waarschijnlijk dosis-afhankelijk.
- Vochtretentie met verergeren van chronisch hartfalen en verhoogd risico van acuut hartfalen.
- Bloeddrukverhoging.
- Acute nierinsufficiëntie
    - Volwassenen: vooral bij risicosituaties: volumedepletie door diuretica of zoutrestrictie, voorafbestaand hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom of perifere vasculaire aandoeningen, bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen. Ook bij gezonde volwassenen die intense fysieke inspanningen leveren, dient men voorzichtig te zijn [*zie Folia augustus 2020*].
    - Ouderen: ook bij diarree (zie de *rubriek "Oudere patiënten"*).
    - Kinderen: acute nierinsufficiëntie, vooral bij dehydratie (koorts of diarree) of bij hoge doses.
- Zelden: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom.
- Bloedingen, hematologische afwijkingen.
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), met soms kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur of met een andere NSAID.
- Hyperkaliëmie, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten die kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen nemen of heparines gebruiken (i.v.m. hyperkaliëmie, *zie Inl.6.2.7.*).
- Reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langdurig gebruik.
- Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur- en indoolderivaten.
- Reversibele stijging van de transaminasen komt vaak voor; zelden potentieel fatale acute leverinsufficiëntie. Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met hepatotoxiciteit.
- Uitlokken en verslechteren van allerlei huidaandoeningen gaande tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson met alle NSAID's (vooral met de oxicams).
- Maskeren van de symptomen van een onderliggende infectie (koorts, pijn) en onderschatting van de ernst ervan, vooral waargenomen bij "*community acquired*" bacteriële pneumonie of bacteriële complicaties van varicella [*zie Folia juli 2020*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
    - Eerste trimester:
        - Bij kortdurend gebruik en gebruikelijke doseringen **lijkt het risico op afwijkingen zeer klein**.

- Beperkt risico van spontane abortus en van teratogeniteit.
- Diclofenac, ibuprofen en naproxen zijn de eerste keuze binnen de NSAID's omwille van de ruime gebruikservaring.

- Tweede (en derde) trimester:
  - **NSAID's zijn af te raden.**
  - Vanaf 20 weken zwangerschap is bij langdurig gebruik van hoge doseringen verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden.
- Derde trimester:
  - NSAID's zijn **gecontra-indiceerd**.
  - Risico van verlenging van de zwangerschap en van de partus, van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, van foetale oligurie en van pulmonale hypertensie.
  - Nierinsufficiëntie en vervroegde sluiting van de foetale *ductus arteriosus* (zelfs bij kortdurende behandeling).
- Bij zeldzame gevallen van reumatoïde artritis of spondyloartritis kan langdurig gebruik of hoge doseringen toch nodig zijn. Strikte opvolging of op zoek gaan naar alternatieven (corticosteroïden, TNF-remmers) is dan noodzakelijk, zeker vanaf 20 weken zwangerschap.
- Omkeerbare verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen in geval van chronisch gebruik.
- De associatie diclofenac + misoprostol (*zie 9.1.1.6.*) is **gecontra-indiceerd** gedurende de ganse duur van de zwangerschap.

- Borstvoeding
  - Ibuprofen en diclofenac: met ibuprofen en diclofenac is er ruime ervaring zonder melding van ongewenste effecten bij het kind tot nu toe. Het gebruik ervan is dus mogelijk zonder dat het geven van borstvoeding moet worden onderbroken.
  - Naproxen gaat over in de moedermelk en kan bij langdurig gebruik opstapelen bij het kind. Toch is het niet erg waarschijnlijk dat occasioneel gebruik ongewenste effecten veroorzaakt. Gebruik gedurende een korte tijd is weinig onderbouwd, maar waarschijnlijk veilig.
  - Piroxicam gaat over in de moedermelk en kan opstapelen bij het kind wegens zijn lange halfwaardetijd. Door het gebrek aan gegevens over het gebruik is het raadzaam om een ander NSAID te nemen tijdens de periode van borstvoeding.
  - Met de andere NSAID's zijn er minder of geen gegevens.

Oudere patiënten

Gezien de frequente ongewenste effecten van NSAID's is een risico-batenanalyse belangrijk voor elk gebruik. Dat geldt nog meer voor oudere patiënten.

- NSAID's hebben een ongunstig risico-batenprofiel bij ouderen met dehydratie, diarree of nierinsufficiëntie.
- NSAID's veroorzaken bij ouderen meer ongewenste effecten, vooral gastro-intestinale, cardiovasculaire en renale, dan bij de andere populaties.[8] Vanaf de leeftijd van 80 jaar is het risico op ernstige gastro-intestinale complicaties ongeveer tien keer groter in vergelijking met personen jonger dan 50 jaar.
- Bij ouderen kunnen alle (selectieve en niet-selectieve) NSAID's arteriële trombo-embolische cardiovasculaire events of hartfalen veroorzaken, zelfs zonder cardiovasculaire risicofactoren.
- NSAID's moeten dus met voorzichtigheid worden gebruikt, gedurende een zo kort mogelijke periode en in een zo laag mogelijke dosis. Toevoeging van een PPI of van misoprostol aan een NSAID laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID te verminderen en biedt een gedeeltelijk beschermend effect tegen ulceratieve complicaties zoals perforatie of bloeding. Die maagbescherming dient te worden overwogen bij risicopatiënten die een behandeling met NSAID's starten: personen > 65 jaar of met een belangrijke comorbiditeit, een voorgeschiedenis van maag- en duodenumulcus of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), en bij gelijktijdige inname van corticosteroïden,

acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of anticoagulans. Deze maatregelen verlagen het risico op ulcera, maar elimineren het niet volledig.

- In geval van onvoldoende pijnstilling door een oraal ingenomen NSAID is het belangrijk op te merken dat een dosisverhoging niet noodzakelijk het pijnstillend effect versterkt, maar wel het risico op ongewenste effecten verhoogt, vooral bij ouderen.
- Coxib's zijn de NSAID's die het best bestudeerd zijn bij ouderen. Hun werkzaamheid is vergelijkbaar met die van de andere NSAID's. Er is dus geen reden om ze eerder voor te schrijven dan een niet-selectieve NSAID bij ouderen. Ze veroorzaken minder vaak symptomen van dyspepsie en het risico op ernstige gastro-intestinale complicaties is iets minder hoog dan dat van de meeste niet-selectieve NSAID's, maar ze vergroten vermoedelijk het risico op cardiovasculaire problemen (zie rubriek *"Ongewenste effecten"*). Lokale NSAID's of NSAID's met een korte halfwaardetijd, zoals ibuprofen (halfwaardetijd van 2 uur) zijn te verkiezen. Oxicams hebben een lange halfwaardetijd (tussen 35 en 70 uur voor piroxicam).
- Vanwege de risico-batenverhouding bij ouderen krijgt paracetamol over het algemeen de voorkeur boven NSAID's als eerstelijnsbehandeling van pijn.
- Bij chronische pijn geldt ook voor ouderen dat medicamenteuze behandeling slechts één aspect is van de globale pijnbenadering en wordt geïntegreerd in een multidisciplinaire aanpak.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroïden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholverbruik.
- Bij associëren van acetylsalicylzuur, ook in lage doses, vermindert het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's.[9 10]
- Verhoogd risico van bloeding door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van antitrombotica, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses), of bepaalde antidepressiva (SSRI's, SRNI's, vortioxetine) [*zie Folia april 2024*]. Bij gelijktijdig gebruik met een vitamine K-antagonist verhoogt piroxicam het bloedingsrisico méér dan andere NSAID's.
- Vermoedelijk verminderen sommige NSAID's het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur (vooral onderzocht voor ibuprofen). Het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur zou kunnen behouden blijven door de NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen.
- Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van ciclosporine.
- Verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, wanneer methotrexaat gebruikt wordt in oncologische doses (>25 mg per week).
- Verhoogd risico van melkzuuracidose bij associëren met metformine.
- Verminderd effect van diuretica en van de meeste antihypertensiva.
- Meer uitgesproken verhoging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en heparines.
- Verslechtering van de nierfunctie (met verdere verhoging van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie (bv. acute diarree), en zeker bij gelijktijdige behandeling met een NSAID en een diureticum samen met een ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met pioglitazon.
- Stijging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie.
- Diclofenac, ibuprofen, indometacine, meloxicam, naproxen en piroxicam zijn substraten van CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Celecoxib is een substraat van CYP2C9 en inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Ibuprofen is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Gezien hun ongewenste effecten mogen de NSAID's slechts gebruikt worden als de risico-batenverhouding positief lijkt: in vele gevallen kan een middel met minder ongewenste effecten volstaan (bv. paracetamol bij artrose of bij koorts). Voor personen met een vorm van perifere chronische artritis beperken doeltreffende DMARD's (*Disease-modifying anti-rheumatic drugs*) de noodzaak om NSAID's te gebruiken.
- De ongewenste effecten van de NSAID's worden meer gezien bij ouderen en hebben bij deze leeftijdsgroep ook dikwijls een slechtere afloop (zie de *rubriek "Oudere patiënten"*). De indicatiestelling dient correct te gebeuren, en dosis en behandelingsduur worden best zoveel mogelijk beperkt. Is een NSAID aangewezen bij ouderen, dan zijn lokale NSAID's of NSAID's met korte halfwaardetijd zoals ibuprofen (halfwaardetijd van 2 uur) dus te verkiezen. De oxicams hebben een lange halfwaardetijd (tussen 35 en 70 uur voor piroxicam).
- Associatie met een protonpompinhibitor (PPI) of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen, met een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Een dergelijke associatie wordt aangeraden bij risicopatiënten: personen > 65 jaar, personen met comorbiditeiten of met antecedenten van ulcus pepticum (en zeker bloedende of geperforeerde ulcera), en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of anticoagulans. Deze maatregelen verminderen het risico van ulcera, maar sluiten het niet volledig uit.
- Aangezien een cardiovasculair risico voor geen enkele NSAID kan worden uitgesloten, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiovasculair lijden (*zie rubriek "Contra-indicaties"*), met hypertensie en met hoog cardiovasculair risico.
- Bij kinderen met dehydratie (bv. bij diarree) geeft men ter bestrijding van koorts of pijn beter geen anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen wegens gevaar van acuut nierfalen [*zie Folia mei 2018*]. Een goede hydratie is dan ook bijzonder belangrijk bij gedehydrateerde kinderen die ibuprofen innemen.
- Ook bij volwassenen moet bij acute episoden van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24 uur duren, overwogen worden de dosis te verlagen of de NSAID tijdelijk te stoppen om acute nierschade te voorkomen, vooral bij kwetsbare patiënten en patiënten die een diureticum, een ACE-inhibitor of een sartaan innemen.
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet. Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

9.1.1.1. Arylazijnzuurderivaten

9.1.1.2. Arylpropionzuurderivaten

9.1.1.3. Oxicams

9.1.1.4. COX-2-selectieve NSAID'S

9.1.1.5. Nabumeton

9.1.1.6. Associaties van NSAID's met een maagbeschermend middel

Plaatsbepaling

- *Zie 9.1.*
- Vaste associaties van een NSAID met misoprostol (een prostaglandine-analoog, *zie 3.1.1.3. en 6.4.1.*), of met esomeprazol (een protonpompinhibitor, *zie 3.1.1.2.*), worden gebruikt bij patiënten met hoog risico van gastro-intestinale complicaties door NSAID's. Het voordeel van dergelijke vaste associaties ten

opzichte van elke component afzonderlijk staat niet vast.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen

- Deze van de NSAID's (*zie 9.1.*) en van misoprostol (vooral diarree, *zie 3.1.1.3.*) of de PPI's (*zie 3.1.1.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: misoprostol: risico van abortus en vermoeden van teratogeniteit. Deze associatie is **gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap**.
- Borstvoeding: misoprostol: diarree bij de pasgeborene.

9.1.2. Ontstekingswerende middelen voor lokaal gebruik

9.1.2.1. NSAID's voor lokaal gebruik

Plaatsbepaling

- *Zie 9.1.*
- Of er klinisch relevante verschillen in werkzaamheid bestaan tussen de verschillende NSAID's voor lokaal gebruik is onduidelijk.
- Bij knie- of handartrose is de werkzaamheid van NSAID's voor lokaal gebruik waarschijnlijk beter dan die van de orale NSAID's.[11]
- Het risico op ongewenste effecten is duidelijk minder groot. Toch kunnen systemische effecten optreden, vooral bij het aanbrengen op een groot huidoppervlak of in geval van verminderde nierfunctie. Ook lokale ongewenste effecten zijn mogelijk.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap: gecontra-indiceerd tijdens het 3e trimester** (zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Lokale of systemische overgevoeligheidsreactie t.o.v. het middel zelf, andere NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Ketoprofen lokaal: blootstelling aan de zon (zelfs bij bewolkt weer) en aan UV-straling gedurende de behandeling en tot 2 weken na stoppen van de behandeling.

Ongewenste effecten

- Huidirritatie.
- Allergische reacties.
- Etofenamaat en vooral ketoprofen [*zie Folia juli 2011*]: frequent contactallergie en soms persisterende fotosensibiliteit, ook mogelijk foto-allergie buiten het applicatiegebied.
- Systemische ongewenste effecten zijn mogelijk (*zie 9.1.1.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- NSAID's voor lokaal gebruik worden afgeraden vanaf het 2e trimester en zijn **gecontra-indiceerd tijdens het 3e trimester van de zwangerschap** (*zie 9.1.1.*).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is het best om, in de mate van het mogelijke, te kiezen voor een NSAID voor lokaal gebruik, vanwege het duidelijk minder hoge risico op systemische ongewenste effecten.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Sommige pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten): bij MRI moeten ze in de te onderzoeken zone verwijderd worden omwille van het risico van brandwonden [*zie Folia september 2012*].
- De systemische ongewenste effecten van NSAID's voor lokaal gebruik zijn zeldzaam. Desondanks is bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtigheid geboden (*zie 9.1.*), alsook bij langdurige behandeling van grote oppervlakten.

9.1.2.2. Andere ontstekingswerende preparaten voor lokaal gebruik

Plaatsbepaling

- De doeltreffendheid van deze producten is niet bewezen en combinatiepreparaten geven meer ongewenste effecten dan monopreparaten met NSAID's.

Ongewenste effecten

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Allergische reacties: zeker met mefenesine en terpentijnolie.

9.2. Chronische artritis

Plaatsbepaling

- Het gaat over middelen voor de behandeling van reumatoïde artritis, spondyloartritis (waaronder *spondylitis ankylosans*), psoriatische artritis, artritis bij inflammatoire darmziekten, juveniele idiopathische artritis, artritis bij *lupus erythematodes disseminatus* of andere systemische reumatische ontstekingen.
- Zie ook "De behandeling van reumatoïde artritis: wat je als huisarts of apotheker moet weten" [*zie Folia oktober 2020*].
- Bij de behandeling van reumatoïde artritis wordt gebruik gemaakt van verschillende soorten geneesmiddelen, die vaak langdurig gelijktijdig of opeenvolgend toegediend worden:
  - *Disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's).
  - Corticosteroïden.
  - Analgetica en NSAID's.[12]
- De DMARD's worden in drie categorieën onderverdeeld:
  - *Conventional synthetic* DMARD's (csDMARD's):
    - laaggedoseerd methotrexaat (*zie 9.2.1.*)
    - leflunomide (*zie 9.2.3.*)
    - sulfasalazine (*zie 3.7.2.*)
    - hydroxychloroquine (*zie 9.2.2.*)
  - *Biological* DMARD (bDMARD's).
  - *Targeted synthetic* DMARD's (tsDMARD's).
- Zodra de diagnose van reumatoïde artritis is gesteld, dient men te starten met csDMARD's, bij voorkeur methotrexaat.[12] Het doel is aanhoudende remissie of lage ziekte-activiteit.
- Sommige bronnen bevelen corticosteroïden aan als overbrugging ("*bridging*") tot de csDMARD's hun volledige werkzaamheid bereiken.[13] De corticosteroïden moeten wel zo snel als mogelijk worden afgebouwd en gestopt, liefst binnen drie maanden na opstart.[14]
- Methotrexaat (MTX):
  - MTX in monotherapie (oraal, 1x/week) is de eerste stap als csDMARD tenzij er contra-indicaties[13] zijn zoals ernstige nierinsufficiëntie.
  - Het effect ontwikkelt zich progressief gedurende 8 tot 12 weken.[15]
  - Bij gastro-intestinale intolerantie voor de orale vorm, kan parenterale toediening (subcutaan of intramusculair) een optie zijn.

- Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen om het risico op ongewenste effecten door methotrexaat te verkleinen [*zie Folia oktober 2021*], zonder afbreuk te doen aan het antireumatische effect van methotrexaat.[15] Het foliumzuur kan worden toegediend in de vorm van een wekelijkse dosis van 5-10 mg de dag na het nemen van methotrexaat, of een dagelijkse dosis van 1 mg. Sommige bronnen raden aan om geen foliumzuur te nemen de dag waarop methotrexaat wordt genomen, maar dat is niet gebaseerd op klinisch bewijs en het zou de patiënt in verwarring kunnen brengen.
- MTX verbetert de klinische respons van andere DMARD's wanneer het wordt gebruikt als combinatietherapie bij reumatoïde artritis.[16]

- Leflunomide, sulfasalazine en hydroxychloroquine hebben als indicatie in de SKP reumatoïde artritis. Ze hebben een beperkte plaats indien methotrexaat gecontra-indiceerd is of in geval van intolerantie [*zie Folia oktober 2020*]. Leflunomide en sulfasalazine hebben een groter effect op de structurele veranderingen vergeleken met hydroxychloroquine[16] .
  - Leflunomide (*zie 9.2.3.*) heeft ook psoriatische artritis als indicatie in de SKP. Het wordt vooral gebruikt bij het falen van de behandeling of bij een contra-indicatie voor methotrexaat.[16] [13] . Er is minder ervaring met het gebruik. Een klinische en biologische opvolging is nodig [*zie Folia d'octobre 2020*].
  - Sulfasalazine (*zie 3.7.2.*) wordt vooral gebruikt in combinatie met of als alternatief voor methotrexaat bij reumatoïde artritis.[13] Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van perifere manifestaties van axiale spondyloartritis, maar er is geen overtuigend bewijs voor de werkzaamheid ervan.[17]
  - Hydroxychloroquine, een antimalariamiddel (*zie 9.2.2.*) heeft ook als indicatie in de SKP lupus erythematodes disseminatus[18] en andere systeemziekten. Bij reumatoïde artritis, waar het meestal in combinatie wordt gebruikt, heeft hydroxychloroquine een ongunstige risico-batenverhouding [13] .
- Bij onvoldoende resultaat met methotrexaat of andere csDMARD's (behandelingsdoel na 6 maanden niet bereikt), kan men een combinatie van csDMARD's toedienen, of een bDMARD of tsDMARD toegevoegen (maar dit wordt niet altijd terugbetaald) [*zie Folia oktober 2020*].[13] De andere opties zijn:
  - Apremilast heeft enkel psoriatische artritis als indicatie, geen reumatoïde artritis.
  - Biologische DMARD's:
    - TNF-remmers (*zie 12.3.2.1.*)
    - abatacept (*zie 12.3.2.7.1.*)
    - bimekizumab, ixekizumab, secukinumab (*zie 12.3.2.2.7.*)
    - rituximab (*zie 13.2.1.*)
    - tocilizumab en sarilumab (*zie 12.3.2.2.4.*)
    - anakinra (*zie 12.3.2.2.1.*)
    - ustekinumab (*zie 12.3.2.2.5.*)
    - belimumab (*zie 12.3.2.7.4.*)
    - guselkumab en risankizumab (*zie 12.3.2.2.8.*).
  - *Targeted* DMARD's van het type van de Januskinase-inhibitoren (JAK):
    - baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib (*zie 12.3.2.5.*).
- Ciclosporine (*zie 12.3.1.4.*) en azathioprine (*zie 12.3.1.2.*) hebben als indicatie in de SKP de aanpak van verschillende systeemziekten[19] , waaronder ernstige reumatoïde artritis.[20] Wegens de nauwe therapeutisch-toxische marge van ciclosporine en het gebrek aan voldoende studies met azathioprine bij reumatoïde artritis, is hun plaats beperkt.
- Als symptomatische behandeling van reumatoïde artritis worden niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen[13] of niet-opioïde analgetica (en uitzonderlijk opioïden[21]) gebruikt. Chronisch gebruik moet zoveel mogelijk worden beperkt. Een optimale basisbehandeling kan de noodzaak van pijnstilling sterk verminderen.
- Bij axiale spondylitis zijn NSAID's in combinatie met oefentherapie de best onderbouwde behandeling.[22] Upadacitinib en tofacitinib zijn proteïnekinase-inhibitoren (*zie 12.3.2.5.*) en hebben als indicatie in de SKP de behandeling van bepaalde vormen van spondylitis ankylosans, maar de gegevens zijn beperkt.[23]
- Tofacitinib en baricitinib (*zie 12.3.2.5.*) hebben als indicatie in de SKP bepaalde vormen van juveniele

idiopathische artritis die resistent zijn voor behandeling met csDMARD's en bDMARD's.
- In dit hoofdstuk worden enkel methotrexaat (laaggedoseerd), hydroxychloroquine en leflunomide besproken.

9.2.1. Methotrexaat (laaggedoseerd)

Methotrexaat is een conventionele *disease modifying antirheumatic drug* (csDMARD) met verschillende immunosuppressieve eigenschappen.

Plaatsbepaling

- *Zie 9.2.*
- De foliumzuurantagonist methotrexaat wordt in lage dosis (tot maximaal 25 mg per week) aangewend bij reumatoïde artritis[13] en psoriatische artritis[24] . Het wordt ook gebruikt bij ernstige gevallen van inflammatoir darmlijden (*zie 3.7.*) en psoriasis (*zie 15.8.*), en bij sommige systeemziekten[15] .
- In hoge doses wordt het gebruikt als antitumoraal middel[15] en bij extra-uteriene zwangerschap[25] (*zie 13.1.2.1.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

Hier worden de indicaties bij lage doses vermeld:

- Actieve reumatoïde artritis.
- Polyartritische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis.
- Ernstige artritis psoriatica.
- Lichte tot matige ziekte van Crohn bij patiënten die thiopurines niet verdragen of er onvoldoende op reageren.
- Ernstige, gegeneraliseerde psoriasis, vooral plaque psoriasis.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Beenmergdepressie
- Ernstige infecties zoals tuberculose en HIV of andere immunodeficiëntiesyndromen.
- Vaccinatie met levende vaccins.
- Alcoholafhankelijkheid, leveraandoeningen door alcoholmisbruik of andere chronische leveraandoeningen.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Bij toediening van methotrexaat in lage doses zoals bij reumatoïde artritis, worden sommige ongewenste effecten (bv. acuut nier- en leverlijden) minder gezien dan bij gebruik van hoge doses, zoals in de oncologie. De behandelingsduur is bij reumatoïde artritis wel veel langer, wat door chronische blootstelling kan leiden tot soms ernstige maar zeer zeldzame ongewenste effecten (bv. chronisch leverlijden, beenmergdepressie, longtoxiciteit, neurotoxiciteit, trombo-embolische aandoeningen, anafylactische shock en syndroom van Stevens-Johnson).
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Dyspepsie, verminderde eetlust, buikpijn, nausea en braken.
- Haaruitval.
- Gestoorde levertesten, verhoogd bilirubinegehalte, hepatotoxiciteit.
- Nierinsufficiëntie.
- Interstitieel longlijden.
- Verhoogd risico van huidkanker [*zie Folia augustus 2021*].

- Fotosensibiliteit.
- Huidulceraties: teken van overdosering.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - Methotrexaat is bij vrouwen **gecontra-indiceerd** gedurende de ganse periode van de zwangerschap, ook bij de lage doseringen (risico van aangeboren afwijkingen en verminderde intelligentie). **Anticonceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 6 maanden na stoppen ervan.**
  - Wat de teratogeniteit op de spermatozoïden na een blootstelling van de vader betreft, zijn de gegevens geruststellend. De SKP vermeldt voorzichtigheidshalve om conceptie te vermijden tijdens de behandeling en tot drie maanden na het stoppen van de behandeling van de man [*zie Folia mei 2024*].
- **Borstvoeding**: methotrexaat in lage dosering wordt **gecontra-indiceerd** tijdens de periode van borstvoeding (beperkte overgang in de moedermelk, maar methotrexaat blijft lang aanwezig in het lichaam, zeker bij neonaten).

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim (en co-trimoxazol).
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij associëren met NSAID's en acetylsalicylzuur (vooral aan de analgetische dosis). Bij patiënten met normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag.
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij gelijktijdig gebruik van een PPI.
- Verhoogde methotrexaatplasmaconcentratie door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een inhibitor van de OAT1- en OAT3-transporters.

Bijzondere voorzorgen

- Frequente controles van hematologische parameters, nierfunctie en levertesten zijn noodzakelijk.
- Bij gebruik bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis wordt de dosis **op 1 dag in de week** gegeven. Ernstige ongewenste effecten werden beschreven na dagelijkse toediening van de dosis voorzien voor 1 week [*zie Folia april 2020*].
- Om de toxiciteit van methotrexaat te beperken, wordt foliumzuursuppletie aanbevolen. Foliumzuur heeft geen effect op de antireumatische werking van methotrexaat en kan worden toegediend in de vorm van een wekelijkse dosis van 5 tot 10 mg de dag na het nemen van methotrexaat, of als een dagelijkse dosis van 1 mg. Sommige bronnen raden aan om geen foliumzuur te nemen de dag waarop methotrexaat wordt genomen, maar dat is niet gebaseerd op klinisch bewijs en het zou de patiënt in verwarring kunnen brengen.

9.2.2. Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine is een conventionele *disease modifying antirheumatic drug* (csDMARD).

Plaatsbepaling

- *Zie 9.2.*
- Hydroxychloroquine werd ook, off-label en zonder bewijs van werkzaamheid, voorgesteld in de preventie en behandeling van COVID-19 [*zie Folia september 2020* en *Folia november 2020*].
- Door de toenemende resistentie is de plaats van hydroxychloroquine in de preventie van malaria zeer beperkt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde artritis, systemische *lupus erythematodes*, fotodermatosen en sommige reumatische systeemziekten.

Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Retinopathie.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale klachten.
- Pruritus, urticaria, anafylactische reacties.
- Voorbijgaande accommodatiestoornissen, reversibele cornea-aantasting en retinopathie die tot blijvend visusverlies kan leiden bij langdurig gebruik van hydroxychloroquine [*zie Folia september 2022*].
- Hoofdpijn, slapeloosheid, convulsies en perifere neuropathie.
- Fotosensibilisatie bij langdurig gebruik (zelden).
- Verlenging van het QT- interval, met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Cardiomyopathie (zelden).
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zelden, *zie Inl.6.2.11.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De gegevens over gebruik van hydroxychloroquine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - De risico-batenverhouding kan gunstig zijn bij vrouwen met goed gecontroleerde systemische lupus erythematodes. Wanneer het verder wordt gegeven tijdens de zwangerschap, vermindert hydroxychloroquine het risico van een lupusreactivatie en misschien ook het risico van neonatale lupus met atrioventriculair blok.[26]
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van hydroxychloroquine tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Oftalmologische controle vóór het starten van de behandeling en nadien jaarlijks volgens de SKP, aangezien het risico van retinopathie toeneemt met de cumulatieve dosis.
- Risico van hypoglykemie bij combinatie met insuline of andere hypoglykemiërende middelen: dosisaanpassing van het hypoglykemiërend middel kan noodzakelijk zijn.
- Opletten bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie.

9.2.3. Leflunomide

Leflunomide is een conventionele *disease modifying antirheumatic drug* (csDMARD) met verschillende immunosuppressieve eigenschappen.

Plaatsbepaling

- *Zie 9.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde artritis na falen van methotrexaat of sulfasalazine.
- Psoriatische artritis.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige immunodeficiëntie, ernstige infectie.
- Nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen: diarree, misselijkheid, braken, abdominale pijn, vermagering.
- Haaruitval, eczeem, droge huid, huiduitslag, pruritus.
- Hypertensie.
- Levertoxiciteit: hepatitis, cholestase tot acute levernecrose en mogelijk fataal leverfalen.
- Hematologische stoornissen, zelden.
- Mogelijk fataal interstitieel longlijden, zelden.
- Toegenomen vatbaarheid voor infecties.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap: leflunomide is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke teratogeniteit. Anticonceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 2 jaar na stoppen ervan.**
- **Borstvoeding: leflunomide is gecontra-indiceerd.**

Interacties

- Versnelde excretie van leflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige opvolging van de leverfunctie en het bloedbeeld is nodig (volgens de SKP: vóór de start, om de 2 weken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en vervolgens om de 8 weken).

9.3. Jicht

Plaatsbepaling

- Behandeling van jichtaanval
  - Het is belangrijk de behandeling van de aanval zo vroeg mogelijk te starten.[27]
  - NSAID's zijn waarschijnlijk de behandeling met de beste risico-batenverhouding als er geen contra-indicaties zijn.[27]
  - Colchicine is ook doeltreffend maar werkt traag en wordt dikwijls slecht verdragen; colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge. In studies bleek een dosis colchicine van maximaal 2 mg/dag even werkzaam als een klassieke dosis (tot 4 mg/dag), met minder ongewenste effecten [*zie Folia juni 2010*].[28]
  - Prednisolon of methylprednisolon (30 à 35 mg 1 x/dag gedurende 5 dagen) is een alternatief[27], bijvoorbeeld bij ernstige of refractaire vormen en bij contra-indicaties voor of slecht verdragen van NSAID's [*zie Folia juni 2017*]. Ook intra-articulaire toediening van corticosteroïden is een optie[29], bijvoorbeeld bij onvoldoende effect of contra-indicatie voor NSAID's of orale corticosteroïden.

- Anakinra (offlabel) en canakinumab (*zie 12.3.2.2.1.*) kunnen uitzonderlijk gebruikt worden bij patiënten met frequente jichtaanvallen wanneer de NSAID's, colchicine en corticosteroïden gecontra-indiceerd zijn of slecht verdragen worden.[29] Men moet rekening houden met ongewenste effecten, die ernstig kunnen zijn,[30] en de zeer hoge kostprijs. Rasburicase wordt soms ook (offlabel) gebruikt bij refractaire jichtaanvallen, maar het gebruik ervan is gebaseerd op beperkte klinische gegevens.

- Preventie van jichtaanval
  - Er is geen sterk bewijs dat een specifiek dieet gunstig is (voor uricemie of voor de preventie van jichtaanval). Toch blijft een gezonde en evenwichtige voeding altijd aanbevolen. Obesitas en overmatig alcoholgebruik kunnen aanvallen en symptomen verergeren.
  - Bij hyperuricemie zonder symptomen is behandeling niet aangewezen.[27] Hyperuricemie is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico[31] maar er is geen bewijs dat het cardiovasculair risico daalt door de hyperuricemie te behandelen.[32]
  - Bij recidiverende jichtaanvallen (⩾ 2 per jaar) of bij aanwezigheid van tophi kan men ter preventie een xanthine-oxidase-inhibitor (allopurinol, febuxostat) toedienen.[31] Deze middelen verlagen de uricemie door inhibitie van de vorming van urinezuur.
  - Allopurinol en febuxostat hebben een vergelijkbare werkzaamheid. Verschillende bronnen stellen het gebruik van allopurinol voor als eerste keuze, omdat de ervaring ermee groter is dan met febuxostat. Ten opzichte van allopurinol is het risico van jichtaanvallen in de eerste weken na de start van de behandeling groter met febuxostat en is de kostprijs van febuxostat hoger. Wat de totale en cardiovasculaire sterfte betreft bij de patiënten die febuxostat namen, zijn de resultaten van de studies uiteenlopend [*zie Folia juli 2018*].
  - Colchicine of NSAID's kunnen worden gebruikt voor de preventie van acute jichtaanvallen in het begin van een urinezuurverlagende behandeling.[33]
  - Uricosurica kunnen nuttig zijn voor de preventie van jichtaanvallen wanneer allopurinol of febuxostat niet verdragen worden[31] of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. Er zijn geen uricosurica meer beschikbaar als specialiteit in België. Probenecid kan magistraal voorgeschreven worden (250 mg 2x/dag, progressief te verhogen tot 1 g 2x/dag).
- Bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten worden allopurinol of febuxostat gebruikt voor de preventie en behandeling van acute hyperuricemie.[34]

Oudere patiënten

- Net als bij jongere patiënten blijft een gezonde en evenwichtige voeding aanbevolen.
- Wat de preventie van jichtaanvallen betreft, is het bewijs voor de werkzaamheid van geneesmiddelen die inwerken op de uricemie relatief beperkt en de mogelijke toxiciteit van die moleculen kan soms hoog zijn, vooral bij oudere patiënten. Daarom is de urinezuurverlagende behandeling beperkt tot gevallen waarin de jichtdiagnose bewezen is en een duidelijke klinische impact heeft (meer dan 2 crises per jaar of aanwezigheid van tophus).
- Voor de behandeling van pijn tijdens een jichtaanval is de werkzaamheid en de relatieve werkzaamheid van NSAID's, colchicine en methylprednisolon weinig of slecht geëvalueerd bij oudere patiënten. Het is dus moeilijk om een voorkeur te bepalen. De keuze moet voor elke individuele patiënt worden gemaakt op basis van de mogelijke ongewenste effecten en het voordeel tijdens eerdere behandelingen van jichtaanvallen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Er worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd voor de behandeling van jicht bij de oudere patiënten. We verwijzen naar *5.5.* en *9.1.1.*.

9.3.1. Colchicine

Colchicine vermindert de inflammatie veroorzaakt door de vorming van urinezuurkristallen in de gewrichten; het

heeft op zich geen analgetisch effect.

Plaatsbepaling

- *Zie 9.3.*
- Colchicine heeft ook familiaire Middellandse Zeekoorts als indicatie in de SKP.[35]
- Het wordt soms, op basis van verschillende gerandomiseerde studies, ook gebruikt bij recidiverende pericarditis[36] [*zie Folia maart 2016*], acute pericarditis en in bepaalde gevallen voor secundaire cardiovasculaire preventie.[37] In een *Cochrane-review* heeft de inname van lage doses colchicine als secundaire cardiovasculaire preventie geleid tot een vermindering van het aantal CVA's en myocardinfarcten, zonder toename van de ernstige ongewenste effecten. Wat het mortaliteitsrisico of het aantal coronaire revascularisaties betreft, toonde de *Cochrane-review* geen voordeel aan. Colchicine werd in verband gebracht met een hoger risico op gastro-intestinale ongewenste effecten.[37] Deze indicaties worden niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van acute jichtaanval.
- Preventie van acute jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling.
- Familiaire Middellandse Zeekoorts.

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- **Colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea en diarree (vaak), braken (minder vaak).
- Haarverlies; rash; amenorroe en dysmenorroe; oligospermie en azoöspermie.
- Bij langdurige toediening, beenmergdepressie, Vitamine B12-deficiëntie, myopathie (tot rhabdomyolyse) en perifere neuritis.

Interacties

- Verhoogd risico van myopathie bij associëren met statines of fibraten.
- Colchicine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met risico van colchicine-intoxicatie (met o.a. rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting) bij associëren met CYP3A4-inhibitoren of P-gp-inhibitoren [*zie Folia november 2009*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de gegevens over gebruik van colchicine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding: colchicine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Volgens onze bronnen kan verder borstvoeding worden gegeven bij kortstondig gebruik van colchicine.

Bijzondere voorzorgen

- **Colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge** en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen en bij nier- (zie dosering) of leverfunctiestoornissen.
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is colchicine gecontra-indiceerd.

9.3.2. Xanthine-oxidase-inhibitoren

Allopurinol en febuxostat inhiberen de vorming van urinezuur.

Plaatsbepaling

- *Zie 9.3.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperuricemie die niet kan worden gecontroleerd met een dieet; klinische complicaties van hyperuricemie.
- Behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten (tumorlysissyndroom).
- Allopurinol: ook preventie van nierstenen.

Contra-indicaties

- Allopurinol: leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Acute jichtaanvallen bij te hoge doses in het begin van de behandeling: met allopurinol, maar vooral met febuxostat *(zie rubriek "Bijzondere voorzorgen")*.
- Nausea, diarree; leverfunctiestoornissen.
- Huiduitslag, soms zelfs zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell, en DRESS-syndroom (*zie Inl.6.2.6. en Folia oktober 2012*).
- Beenmergdepressie.
- Febuxostat: ook frequent hoofdpijn, oedeem, galblaasstenen. Wat betreft het signaal van toegenomen totale en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten die febuxostat gebruiken, zijn de resultaten van de studies uiteenlopend [*zie Folia januari 2018 en Folia juli 2018*].

Interacties

- Vertraagde afbraak van azathioprine en van 6-mercaptopurine, met verhoogde hematologische toxiciteit.
- Allopurinol: verhoogde incidentie van rash te wijten aan aminopenicillines.

Zwangerschap en borstvoeding

- Allopurinol: een teratogeen effect is niet uit te sluiten; vermijd gebruik tijdens het eerste trimester en tijdens de periode van borstvoeding.
- Febuxostat: gezien het gebrek aan gegevens wordt gebruik tijdens de zwangerschap of de borstvoeding afgeraden.

Bijzondere voorzorgen

- Een behandeling met allopurinol of febuxostat mag niet worden gestart tijdens een jichtaanval.
- In het begin van de behandeling moet de dosis laag zijn (≤ 100 mg) en langzaam worden verhoogd. Een preventieve behandeling van jichtaanvallen (NSAID's of lage doses colchicine of corticosteroïden) wordt gedurende ten minste 6 maanden gecombineerd met febuxostat en gedurende ten minste 1 maand met allopurinol.
- Allopurinol en febuxostat kunnen de TSH-waarde in het bloed verhogen; er is geen invloed op de FT4-waarden.
- Behandeling met febuxostat wordt niet aanbevolen bij patiënten met ischemische hartziekte of congestief hartfalen.
- De behandeling moet onmiddellijk stopgezet worden indien ernstige allergische reacties optreden omdat een vroegtijdige stopzetting geassocieerd is met een betere prognose.
- Allopurinol: het HLA-B*5801-allel is geassocieerd met het risico op het ontstaan van een overgevoeligheidssysndroom, syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse (TEN). In de SKP van de specialiteiten op basis van allopurinol wordt aangeraden om bij patiënten van Han-

Chinese, Koreaanse en Thaise herkomst te screenen op aanwezigheid van het HLA-B*5801-allel alvorens een behandeling te starten.

9.3.3. Uricosurica

Plaatsbepaling

- Uricosurica kunnen nuttig zijn voor de preventie van jichtaanvallen wanneer allopurinol of febuxostat[38] niet verdragen worden of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. In België is enkel probenecid in magistrale bereiding beschikbaar (250 mg 2x/dag, progressief te verhogen tot 1 g 2x/dag).[39]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van jichtaanvallen, in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor.

Contra-indicaties

- Probenecid: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn; renale toxiciteit: reversibele stijging van de creatininemie, nefrolithiasis, acute nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom.
- Nausea, braken, vertigo, alopecie, warmte-opwellingen, anorexie, pijnlijk tandvlees, overgevoeligheidsreacties en zelden anafylaxis, syndroom van Stevens-Johnson, leukopenie, aplastische anemie, levernecrose.

Interacties

- Acetylsalicylzuur (>325mg/d) vermindert de doeltreffendheid van uricosurica.
- Probenecid vermindert de renale excretie en verhoogt daardoor de toxiciteit van een aantal geneesmiddelen (penicillines, sommige cefalosporines, methotrexaat, enz.) door remming van de OAT1- en OAT3-transporters.

Zwangerschap en borstvoeding

- Wegens het gebrek aan gegevens wordt gebruik van probenecide afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

- Uricosurica kunnen een jichtaanval veroorzaken tijdens de eerste maanden van de behandeling.

9.4. Artrose

Plaatsbepaling

- De aanpak van artrose berust in de eerste plaats op algemene maatregelen zoals voldoende lichaamsbeweging, gewichtsverlies in geval van overgewicht en kinesitherapie[11].
- Bij onvoldoende pijnverlichting kan medicamenteuze behandeling nodig zijn. In geval van artrose ter hoogte van knieën of handen wordt gestart met een lokaal toegepast niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) (*zie 9.1.2.1.*).[40 41]
- Verschillende studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [*zie Folia november 2016*].[41] Toch kan paracetamol als kortetermijnbehandeling worden gebruikt in bepaalde situaties, bijvoorbeeld in geval van contra-indicatie voor de andere behandelingen (zoals NSAID's).

- Orale NSAID's (*zie 9.1.*) kunnen gegeven worden bij onvoldoende pijnstilling[41] , vooral indien een inflammatoire component aanwezig is, maar systematisch gebruik lijkt risicovol, zeker bij oudere patiënten. Om de ongewenste effecten van een orale NSAID te vermijden, zal men de duur van het gebruik kort houden en een maagbeschermende behandeling overwegen (zie ook de *rubriek "Oudere patiënten"*).
- Zwakwerkende opioïden zoals tramadol zijn controversieel bij de behandeling van artrosepijn [*zie Folia februari 2019*].[11] Soms wordt het gebruik voorgesteld voor een korte periode of in bepaalde situaties, zoals bij contra-indicatie voor de andere behandelingen, of in geval van onvoldoende pijnstilling. Tramadol alleen of in combinatie met paracetamol geeft waarschijnlijk geen belangrijke winst op functioneren of pijn, ten opzichte van placebo.[11] Er is geen bewijs dat opioïden op lange termijn doeltreffender zijn dan niet-opioïden. Bovendien geven opioïden aanleiding tot ernstige ongewenste effecten en afhankelijkheid [*zie Folia februari 2019*].
- Cannabinoïden: er is geen hard bewijs voor de werkzaamheid van cannabinoïden bij chronische artrosepijn.
- Chondroïtine en glucosamine *per os* worden (vaak in combinatie) voorgesteld voor de behandeling van gonartrose. Geen enkele methodologisch sterke studie kon een gunstig effect op de artrosepijn bevestigen.[11] De meeste preparaten zijn niet als geneesmiddel maar als voedingssupplement geregistreerd.
- *Harpagophytum* is een plant die onder andere wordt voorgesteld bij gewrichtspijn. Geen enkele methodologisch sterke studie heeft een effect aangetoond bij artrosepijn [*zie Folia augustus 2021*].
- Intra-articulaire corticosteroïden hebben op korte termijn een bewezen gunstig effect op de pijn en ontsteking bij inflammatoire opstoten van gonartrose[11] en bij schouderartrose.[42] Het infectierisico en het mogelijk ongunstig effect op het kraakbeen bij repetitief gebruik moeten afgewogen worden tegenover de symptomatische winst.[11]
- Intra-articulair hyaluronzuur wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van gonartrose; een degelijke meta-analyse naar de werkzaamheid van hyaluronzuur vond geen klinisch significante superioriteit ten opzichte van placebo. De plaats van dit product staat niet vast [*zie Folia oktober 2023*].[11]

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten is de aanpak van artrose dezelfde als bij jongere patiënten en vormen algemene, niet-medicamenteuze maatregelen zoals lichaamsbeweging de basis van de behandeling (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Om artrosepijn te verlichten blijft paracetamol de bevoorrechte keuze als geneesmiddel bij oudere patiënten, omdat het een gunstiger profiel heeft dan NSAID's wat ongewenste effecten betreft, *zie 8.2.1.*.
- Het gebruik van orale NSAID's, die een iets betere werkzaamheid toonden dan paracetamol, dient te worden beperkt in de tijd vanwege hun mogelijke ongewenste effecten. Maagbescherming met een PPI wordt aanbevolen bij patiënten van 65 jaar en ouder, vooral in geval van comorbiditeiten of een voorgeschiedenis van ulcus pepticum (*zie 9.1.*, *rubriek "Oudere patiënten"*).
- Topische NSAID's zijn even effectief als orale NSAID's bij artrosepijn aan de knieën of de handen en verdienen de voorkeur bij die indicaties vanwege hun gunstiger veiligheidsprofiel (*zie 9.1.*, *rubriek "Oudere patiënten"*).
- De opioïden, die bij artrosepijn geen bewezen grotere werkzaamheid hebben ten opzichte van de niet-opioïden, leiden tot meer mogelijk ernstige ongewenste effecten, vooral bij oudere patiënten met polyfarmacie. Ze moeten zoveel mogelijk worden vermeden bij ouderen (*zie 8.3.*).
- De geneesmiddelen die in het *Formularium Ouderenzorg* geselecteerd zijn voor de behandeling van artrose, kunnen geraadpleegd worden in hoofdstukken *5.5.*, *8.2.*, *8.3.* en *9.1.*. Geen enkel van de in dit subhoofdstuk besproken geneesmiddelen (glucosamine, hyaluronzuur, fytotherapie) is opgenomen in het Formularium Ouderenzorg, omdat de gunstige risico-batenverhouding onvoldoende bewezen is (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).

9.4.1. Glucosamine

9.4.2. Hyaluronzuur

Plaatsbepaling

- *Zie 9.4.*

Ongewenste effecten

- Lokale en systemische allergische (zelden anafylactische) reacties.
- De injectie kan op korte termijn een kristal-geïnduceerde artritis veroorzaken.

9.4.3. Fytotherapie

9.5. Osteoporose en ziekte van Paget

De best gedocumenteerde behandelingen van osteoporose zijn:

- calcium en vitamine D (*zie 14.2.1.2.*)
- bisfosfonaten (ook wel difosfonaten genoemd).

Andere behandelingen:

- raloxifeen
- teriparatide en abaloparatide
- denosumab en romosozumab
- hormonale substitutietherapie en tibolon
- fyto-oestrogenen.

Plaatsbepaling

- Osteoporose
  - Een gedaalde botdensiteit is een belangrijke risicofactor in het ontstaan van fracturen, maar ook andere factoren kunnen belangrijk zijn.[43] De winst van gelijk welk geneesmiddel bij osteoporose is gering, en in de preventie van fracturen moet de nadruk liggen op niet-medicamenteuze maatregelen (o.a. fysieke activiteit, valpreventie).[43 44]
  - Valpreventie: een multifactoriële aanpak lijkt effectief te zijn om het aantal valincidenten te verminderen, evenals de verwondingen die door vallen worden veroorzaakt (het bewijs is zwakker wanneer het om fracturen gaat).[45] Bepaalde geneesmiddelen verhogen het risico op vallen en het stoppen ervan zou ook besproken moeten worden: opioïden, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa, antidepressiva en geneesmiddelen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken of verergeren (zie ook Auditorium: *e learning Geneesmiddelen en valrisico*).
  - Er is geen consensus over het nut van een systematische screening op osteoporose of over de drempels om een behandeling te starten.
  - Na een niet-traumatische fractuur, bij een lage botdensiteit (T-score ⩽ -2,5), bij langdurig gebruik van corticosteroïden of bij een hoog 10-jaarsrisico van osteoporotische fractuur (FRAX-algoritme: *www.shef.ac.uk/FRAX*) is medicamenteuze profylaxe te overwegen.[44]
  - *Calcium* is noodzakelijk voor het behoud van het botweefsel. Vitamine D faciliteert de opname van calcium uit de voeding. Het is niet duidelijk wat de optimale dosis is bij de aanpak van osteoporose. De meeste richtlijnen opteren voor minstens 1 gram calcium + 800 IE vitamine D per dag via voeding, suppletie of beide.[46] Deze associatie zonder andere medicatie geeft een lichte bescherming bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar ze is onvoldoende in secundaire preventie (d.w.z. na fractuur).[47] De therapietrouw voor calciuminname is slecht[48] . Er waren meldingen over een mogelijk verband tussen de inname van calciumsupplementen en een verhoogd risico op myocardinfarct, maar dat

verband werd niet bevestigd en blijft controversieel [*zie Folia juni 2017*].[44]

- Alle studies die de behandelingen voor osteoporose evalueren (bisfosfonaten, raloxifeen, abaloparatide, teriparatide, denosumab en romosozumab) werden uitgevoerd bij patiënten die ook vitamine D- en calciumsupplementen gebruikten.
- *Bisfosfonaten* zijn de geneesmiddelen die het meest gebruikt worden bij osteoporose.[49] Bij postmenopauzale hoogrisicopatiënten werd na langdurige (> 3 jaar) toediening van alendronaat, risedronaat of zoledronaat een vermindering van het aantal wervelfracturen en niet-wervelfracturen (waaronder heupfracturen) vastgesteld[49] , met de andere bisfosfonaten enkel een vermindering van het aantal wervelfracturen (waarvan 2/3 asymptomatisch).[49] In absolute cijfers is deze winst klein, en men moet dit afwegen tegenover de ernst van de morbiditeit bij osteoporose, vooral heupfracturen. De optimale behandelingsduur is nog onduidelijk, maar algemeen wordt aanbevolen om de behandeling minstens 3 jaar te geven, en zeker te heroverwegen na 5 jaar. Langere therapie wordt alleen aangeraden bij hoogrisicopatiënten.[49] Preventie van symptomatische fracturen is echter niet bewezen bij chronische behandeling, en het risico van ongewenste effecten, hoewel zeldzaam (kaakbeennecrose en atypische subtrochanterische femurfracturen), stijgt. Met sommige bisfosfonaten is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroïden vastgesteld [*zie Folia juni 2017*].[49] Bisfosfonaten worden ook gebruikt bij sommige hematologische aandoeningen en bij botmetastasen.[50]
- *Raloxifeen*, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator (SERM), heeft in het kader van postmenopauzale osteoporose een beperkte plaats. Er is een daling van de incidentie van wervelfracturen aangetoond bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar er was geen effect op heupfracturen. Raloxifeen verhoogt het risico van trombo-embolische problemen.[44]
- *Teriparatide* had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op bepaalde niet-wervelfracturen. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroïden vastgesteld.[51] Wegens optreden van osteosarcoom bij ratten wordt het maximaal 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij patiënten met een zeer hoog risico op fracturen of die met een behandeling tegen botresorptie (zoals bisfosfonaten of SERM's) toch fracturen blijven krijgen of veel botverlies blijven hebben.[44] Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden.
- *Abaloparatide*: volgens de ACTIVE-studie lijkt abaloparatide het risico op nieuwe wervelfracturen te verminderen in vergelijking met placebo, maar vanwege het gebrek aan statistische significantie kon de werkzaamheid ervan ten opzichte van teriparatide op verschillende criteria niet worden beoordeeld. Wegens optreden van osteosarcoom bij ratten wordt het maximaal 18 maanden gebruikt, en dit enkel bij patiënten met een zeer hoog risico op fracturen. Eventueel kan na de abaloparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden [*zie Folia juni 2026*].
- *Denosumab* [*zie Folia januari 2017*]: in één grote studie met denosumab ten opzichte van placebo werd bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose een vermindering gezien van de incidentie van wervelfracturen en van niet-wervelfracturen, waaronder heupfracturen.[44] Vergelijkende gegevens met andere osteoporosegeneesmiddelen omtrent het fractuurrisico ontbreken echter. Denosumab kan een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden [*zie Folia januari 2017*].
- *Romosozumab* verhoogt de botmineraaldichtheid (BMD) en verlaagt het risico op wervelfracturen en klinische fracturen. Het bleek werkzamer dan alendronaat om wervelfracturen en klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) te voorkomen. De veiligheidsgegevens zijn echter verontrustend wegens de verhoogde risico's van ernstige cardiovasculaire events en overlijden in sommige studies [zie romosozumab in *Folia januari 2022*].
- *Hormonale substitutietherapie* en *tibolon* (*zie 6.3.*) hebben een bewezen beschermend effect op alle types osteoporotische fracturen, maar de risico-batenverhouding op lange termijn is omstreden wegens het risico van trombo-embolie en een licht toegenomen risico van borstkanker en van

endometriumcarcinoom [*zie Folia augustus 2020*, *Folia november 2020*, *Folia januari 2025 en 6.3.*].[49 52]

- *Fyto-oestrogenen*[44] (*zie 6.3.*) hebben geen plaats in de aanpak van osteoporose, omdat de veiligheid op langere termijn niet bekend is.
- Osteoporose bij mannen: voor bepaalde bisfosfonaten (alendronaat[53] , risedronaat[54] , zoledronaat[49]), voor teriparatide[49] en voor denosumab[55] bestaan gegevens over een gunstig effect op de botdensiteit; een beperkt gunstig effect op wervelfracturen is vastgesteld met teriparatide en met de bisfosfonaten.[49 53 54 56] Het effect op niet-wervelfracturen is voor geen enkele behandeling bewezen.[57]

- Ziekte van Paget.
  - Bij de ziekte van Paget (syn. osteitis deformans) is er enerzijds een te sterke botafbraak en anderzijds een te sterke botopbouw, met als gevolg vervormingen en verdikkingen van het bot. De meeste patiënten hebben geen klachten. De overdreven botactiviteit wordt afgeremd door bisfosfonaten. De plaats van calcitonine (*zie 5.7.2.*) bij de ziekte van Paget is beperkt tot de situaties waarin een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is en bisfosfonaten niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.[58]

Oudere patiënten

- Het verlies van botmineraaldichtheid, de prevalentie van cognitieve stoornissen en het valrisico nemen toe met de leeftijd. Dit zijn belangrijke risicofactoren voor fracturen, vooral voor bewoners van woonzorgcentra, en het is essentieel om deze te evalueren. Bij ouderen met een hoog valrisico moet het stoppen van slaapmiddelen en psychofarmaca ook besproken worden.[43]
- Bij ouderen is de aanpak van osteoporose dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Fracturen gaan bij oudere patiënten gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit.
- De optimale aanpak van osteoporose bij oudere bewoners in specifieke klinische situaties (bijvoorbeeld bij gevorderde dementie, multimorbiditeit en sterk verminderde mobiliteit) is niet vastgesteld, gezien het gebrek aan hard bewijs. Een geïndividualiseerde beslissing, waarbij ook wordt gekeken naar de levensverwachting, de zorgdoelen en andere persoonlijke factoren, zou de therapeutische keuzes moeten sturen.
- Bij een fractuur is het essentieel om de hele medicamenteuze behandeling te herzien, om geneesmiddelen die het risico op fracturen verhogen kritisch te heroverwegen en zo snel mogelijk een osteoporosebehandeling te starten.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

9.5.1. Calcium

Plaatsbepaling

- Voor de medicamenteuze aanpak van osteoporose in het algemeen, *zie 9.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van osteoporose: in associatie met vitamine D.
- Behandeling van osteoporose: als supplement in associatie met vitamine D en andere botregulerende medicatie.
- Behandeling van calciumdeficiëntie.

Contra-indicaties

- Aandoeningen met hypercalciëmie of hypercalciurie (bv. bepaalde maligne aandoeningen en primaire hyperparathyreoïdie).
- Nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale klachten, vooral obstipatie.
- Hypercalciëmie en hypercalciurie, met risico van nierstenen, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses, bij patiënten met nierfalen en bij patiënten die hoge doses vitamine D innemen.
- Er werd een mogelijk verband tussen calciumsuppletie en een verhoogd risico van myocardinfarct gemeld, maar dit werd niet bevestigd [*zie Folia juni 2017*].[44]

Oudere patiënten

- *Zie ook 9.5.*.
- De therapietrouw voor calciuminname is slecht, vooral bij ouderen, en zou een belangrijk aandachtspunt moeten zijn. Veel (oudere) personen verteren de calciumcarbonaatcapsules niet goed, de calciumcitraatcapsules zijn mogelijk iets beter verteerbaar[59] (maar die zijn groter voor dezelfde hoeveelheid calcium).
- Een drempelwaarde voor vitamine D die beschermt tegen fracturen is niet universeel aanvaard en het nut van een systematische dosis vitamine D, onder meer bij oudere personen, is niet vastgesteld.
- Het toedienen van een vitamine D-supplement (800 IE tot 2000 IE/dag) met voldoende calciuminname (1200 IE/dag) kan het risico op osteoporotische fracturen verminderen bij oudere, geïnstitutionaliseerde personen.
- Toediening van vitamine D3 (cholecalciferol) + calcium vermindert de valfrequentie bij oudere, al dan niet geïnstitutionaliseerde personen met lage vitamine D-waarden.
- Er is geen bewijs voor het systematisch toedienen van vitamine D3 + calciumsupplementen aan oudere, niet-geïnstitutionaliseerde personen zonder bewezen osteoporose.
- Alle studies die de osteoporosebehandelingen evalueren, werden uitgevoerd bij patiënten die ook vitamine D + calciumsupplementen namen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met thiazidediuretica, teriparatide of vitamine D.
- Verminderde resorptie van bisfosfonaten, chinolonen, tetracyclines, levothyroxine en ijzer door calcium; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.

Bijzondere voorzorgen

- Bepaalde chirurgische ingrepen voor obesitas induceren malabsorptie met calciumgebrek.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.
- Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

Posologie

- Preventie van botverlies bij ouderen en behandeling van osteoporose: doorgaans supplementen van 0,5 tot 1,2 g elementair calcium per dag (afhankelijk van de dagelijkse inname van zuivelproducten), om te komen tot een totale inname (dieet + supplementen) van 1,5 g elementair calcium per dag, samen met vitamine D (800 IE per dag).
- De vermelde sterkte bij de specialiteiten komt overeen met de hoeveelheid elementair calcium (0,5 g elementair calcium = 1,25 g calcium carbonaat).

9.5.2. Bisfosfonaten

Bisfosfonaten zijn inhibitoren van de osteoclastische botresorptie.

Plaatsbepaling

- Voor de medicamenteuze aanpak van osteoporose in het algemeen, *zie 9.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronische behandeling van:
  - postmenopauzale osteoporose: alendronaat, ibandronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - osteoporose bij de man: alendronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - osteoporose door corticosteroïden: alendronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - evolutieve vormen van de ziekte van Paget: risedronaat en zoledronaat.
- Symptomatische behandeling van ernstige hypercalciëmie bij maligniteiten (ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat).
- Preventie van botcomplicaties bij bepaalde gemetastaseerde tumoren: ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat.

Contra-indicaties

- Slokdarmafwijkingen.
- Hypocalciëmie.
- Tandabcessen.
- Risedronaat en zoledronaat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Musculoskeletale pijn, hoofdpijn, duizeligheid en asthenie.
- Atypische stressfracturen van het dijbeen; zeer zeldzaam maar het risico neemt toe met de duur van de behandeling [*zie Folia juli 2021*].
- Bij orale toediening: diarree en andere gastro-intestinale ongemakken; vooral met alendronaat: slokdarmulcera (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Bij intraveneuze toediening: voorbijgaande koorts, rillingen, spierpijn en gewrichtspijn, uveïtis, hypocalciëmie.
- Risico van kaakbeennecrose en in zeldzamere gevallen necrose van de uitwendige gehoorgang, vooral bij intraveneuze toediening of bij een langdurige behandeling (meerdere jaren).
- Zoledronaat: ook vermindering van de nierfunctie na snelle intraveneuze toediening (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), en voorkamerfibrillatie.
- Pamidronaat: ook anemie, trombocytopenie, lymfocytopenie, hypertensie, acute nierinsufficiëntie.

Interacties

- Verminderde resorptie van bisfosfonaten bij inname van voedsel, calcium, ijzer, antacida, of magnesiumbevattende middelen zoals voedingssupplementen. Afhankelijk van het gebruikte bisfosfonaat varieert in de SKP de aanbevolen tijdsduur tussen de (orale) inname van bisfosfonaat en de inname van voedsel of geneesmiddelen en supplementen van 30 tot 60 minuten [*zie Folia december 2023*].

Bijzondere voorzorgen

- Voor alle bisfosfonaten is de biologische beschikbaarheid na orale toediening laag; zij moeten nuchter worden ingenomen met (niet-bruisend en calciumarm) water en er moet minstens 30 minuten gewacht worden vooraleer voedsel, drank, een ander geneesmiddel of calcium wordt ingenomen.
- Gezien het risico van slokdarmletsels na orale inname neemt men best de tabletten in met een groot glas water (minstens 100 ml), wacht men best 1 uur of tot na de inname van voedsel alvorens te gaan liggen,

en vermijdt men de tabletten op te zuigen of stuk te bijten.
- In verband met kaakbeennecrose is een preventief tandheelkundig onderzoek aangewezen vóór starten van een bisfosfonaat in hoge (oncologische) dosis, om invasieve tandheelkundige ingrepen tijdens de behandeling te vermijden.
- Zeker bij ongewone doseringsschemata (bv. wekelijks, maandelijks of jaarlijks) is het belangrijk te zorgen dat de patiënt de doseringsinstructies goed begrijpt.
- Gezien het risico van hypocalciëmie bij intraveneuze toediening moeten eventuele tekorten aan vitamine D en calcium vooraf worden gecorrigeerd.
- Zoledronaat: gezien het risico van acute nierinsufficiëntie moet de intraveneuze toediening gebeuren over minstens 15 minuten, na controle van de nierfunctie en voldoende hydratie, zeker bij patiënten die diuretica gebruiken.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet. Een observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

Toediening en posologie

- Enkel voor de indicaties osteoporose en ziekte van Paget worden hieronder de doses vermeld.

9.5.3. Raloxifeen

Raloxifeen heeft een agonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het skelet en de lever, en een antagonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel en het endometrium. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren die gebruikt worden in andere indicaties worden elders besproken (tamoxifen in *13.4.1.*; clomifeen in *6.5.1.*).

Plaatsbepaling

- Voor de medicamenteuze aanpak van osteoporose in het algemeen, *zie 9.5.*.
- Raloxifeen heeft in het kader van postmenopauzale osteoporose een beperkte plaats.[44] Er is een daling van de incidentie van wervelfracturen aangetoond bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar er was geen effect op heupfracturen.[60]
- Bij patiënten met een hoog risico op borstkanker tonen gecontroleerde studies een beschermend effect van raloxifeen t.o.v. borstcarcinoom [*zie Folia juli 2021*]. Preventie van borstcarcinoom wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van raloxifeen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose (in combinatie met calcium en vitamine D).

Contra-indicaties

- Veneuze trombo-embolie.
- Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, grieperig beeld, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten: frequent.
- Kuitkrampen, enkeloedeem.
- Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident; hypertensie.

9.5.4. Parathyroïdhormoon en agonisten

Teriparatide is het recombinante parathyroïdhormoon.
Abaloparatide is een parathyroïdhormoonagonist.

Plaatsbepaling

- Voor de medicamenteuze aanpak van osteoporose in het algemeen, *zie 9.5.*.
- Teriparatide had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op niet-wervelfracturen. Wegens optreden van osteosarcoom bij ratten wordt het maximaal 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij hoogrisicopatiënten en na falen van bisfosfonaattherapie.[44] Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroïden vastgesteld.[51]
- Abaloparatide lijkt het risico op nieuwe wervelfracturen te verminderen in vergelijking met placebo, maar vanwege het gebrek aan statistische significantie kon de werkzaamheid ervan ten opzichte van teriparatide op verschillende criteria niet worden beoordeeld. Wegens optreden van osteosarcoom bij ratten wordt het maximaal 18 maanden gebruikt, en dit enkel bij patiënten met een zeer hoog risico op fracturen. Eventueel kan na de abaloparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden [*zie Folia juni 2026*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Teriparatide:
  - Ernstige postmenopauzale osteoporose bij falen van de andere middelen.
  - Osteoporose bij de man.
  - Osteoporose bij chronische behandeling met corticosteroïden bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico van fracturen.
  - Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).
- Abaloparatide:
  - Osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen.

Contra-indicaties

- Hypercalciëmie.
- Botmetastasen, ziekte van Paget, hyperparathyreoïdie, vroegere radiotherapie van het skelet.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Abaloparatide: ook zwangerschap en borstvoeding, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en verhogingen van alkalische fosfatase in het bleod waarvan de oorzaak niet bekend is.

Ongewenste effecten

- Moeheid, hoofdpijn, duizeligheid.
- Nausea, braken.
- Palpitaties.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (pijn, zwelling, erytheem, lichte bloeding).
- Teriparatide: ook anemie, gastro-oesofageale reflux, hypotensie, dyspneu, precordialgie.
- Abaloparatide: ook hypercalciurie, hypercalciëmie, hyperurikemie, insomnia, rugpijn, spierkrampen, pijn in extremiteit, malaise, gewrichtspijn, hypertensie, tachycardie.

Interacties

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met calcium.

Bijzondere voorzorgen

- Teriparatide: de behandelingsduur mag maximaal 24 maanden bedragen aangezien na langdurige toediening van teriparatide bij de rat osteosarcomen werden vastgesteld.
- Abaloparatide: de behandelingsduur mag maximaal 18 maanden bedragen aangezien na langdurige toediening van abaloparatide bij de rat osteosarcomen werden vastgesteld.

9.5.5. Monoklonale antilichamen bij osteoporose

9.5.5.1. Denosumab

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam tegen RANKL (*Receptor Activator of Nuclear K Ligand*); het vermindert de botresorptie door het blokkeren van de osteoclastenactiviteit.

Plaatsbepaling

- Voor de medicamenteuze aanpak van osteoporose in het algemeen, *zie 9.5.*.
- Er werd in één grote studie met denosumab, ten opzichte van placebo, een vermindering van de incidentie van wervelfracturen en van niet-wervelfracturen, waaronder heupfracturen, gezien bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.[44] Vergelijkende gegevens met andere osteoporosegeneesmiddelen omtrent het fractuurrisico ontbreken echter. Denosumab kan een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden.
- Het stoppen van de behandeling met denosumab is geassocieerd met een verlies van botdensiteit en een verhoogd risico op wervelfracturen. Er wordt meteen gestart met een alternatieve behandeling tegen botresorptie (zoals bisfosfonaten of SERM's).
- *Zie ook Folia januari 2017*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Prolia®:
  - Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en mannen met hoog fractuurrisico.
  - Behandeling van osteoporose gerelateerd aan hormoonablatietherapie bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen.
  - Behandeling van botverlies door langdurige systemische behandeling met corticosteroïden bij volwassenen met verhoogd risico van fracturen.
- Xgeva®:
  - Preventie van botcomplicaties bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken.
  - Behandeling van sommige vormen van reusceltumoren van het bot.

Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

- **Snel** verlies van botdensiteit bij het stopzetten van denosumab.
- Musculoskeletale pijn, pijn in de extremiteiten (zeer vaak).
- Gastro-intestinale klachten.
- Rash.
- Hypocalciëmie (soms fataal).
- Risico van kaakbeennecrose en een gerapporteerde casus van necrose van de uitwendige gehoorgang, vooral bij intraveneuze toediening.
- Atypische stressfracturen van het dijbeen, zelden.
- Infecties van de huid (zelden cellulitis), de luchtwegen en de urinewegen.
- Endocarditis.
- Risico van kanker op lange termijn is niet uit te sluiten.

Bijzondere voorzorgen

- Een adequate inname van calcium en vitamine D moet verzekerd worden gedurende de hele behandeling.

- Vóór starten van de behandeling wordt een preventief tandheelkundig onderzoek aanbevolen (wegens het risico van kaakbeennecrose), zeker bij gebruik van hoge doses.
- Om het risico van hypocalciëmie en kaakbeennecrose door denosumab in het kader van osteoporose te beperken werden door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) een aantal risicobeperkende maatregelen genomen [*zie Folia januari 2017*].
- Vanwege het risico op hypocalciëmie dient eventuele hypocalciëmie te worden gecorrigeerd voordat de behandeling start en moeten bij alle patiënten de plasmaconcentraties van calcium worden gecontroleerd vóór elke dosis (en binnen 2 weken na de eerste dosis bij patiënten met risicofactoren voor hypocalciëmie) en bij vermoeden van hypocalciëmie (bv. optreden van spierspasmen, krampen, tintelend gevoel in de vingers, tenen of rond de mond).
- Na stoppen van denosumab is rebound osteoporose met wervelfracturen vastgesteld. Overschakelen naar een bisfosfonaat wordt daarbij vaak voorgesteld. Verder onderzoek naar de gevolgen van dit rebound-fenomeen is noodzakelijk.
- Patiënten met ernstig nierfalen en patiënten onder dialyse lopen een zeer hoog risico op ernstige hypocalciëmie.

Posologie

- Osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij de man: 60 mg in 1 subcutane inspuiting om de 6 maanden.

9.5.5.2. Romosozumab

Romosozumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat sclerostine, aangemaakt door de osteocyten, remt, en zo de botvorming en de productie van botmatrix doet toenemen.

Plaatsbepaling

- Voor de medicamenteuze aanpak van osteoporose in het algemeen, *zie 9.5.*.
- Romosozumab verhoogt de botmineraaldichtheid (BMD) en verlaagt het risico op wervelfracturen en klinische fracturen. Het bleek werkzamer dan alendronaat om wervelfracturen en klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) te voorkomen. De veiligheidsgegevens zijn echter verontrustend wegens de verhoogde risico's van ernstige cardiovasculaire events en overlijden in sommige studies.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico.

Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA.
- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

- Rinofaryngitis, sinusitis.
- Gewrichtspijnen, spierspasmen.
- Hoofdpijn.
- CVA.
- Myocardinfarct.
- Cataract.
- Hypocalciëmie.
- Ernstige ongewenste effecten ter hoogte van het bot (kaakbeennecrose, atypische femurfractuur) werden gemeld.

Bijzondere voorzorgen

- Tekenen en symptomen van hypocalciëmie moeten worden bewaakt. De patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling voldoende calcium- en vitamine D-supplementen krijgen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet het calciumgehalte gecontroleerd worden.
- **In de studies werd een toename van het aantal ernstige cardiovasculaire events (myocardinfarct en CVA) waargenomen bij de patiënten behandeld met romosozumab.** Sommige studies lijken te wijzen op een toename van het risico op overlijden bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarom blijft het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) dit nauw opvolgen in het kader van geneesmiddelenbewaking en een specifieke studie is momenteel aan de gang.
- Wegens het risico van kaakbeennecrose, wordt een tandheelkundig onderzoek vóór het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling aanbevolen.
- Na een behandelingsduur van 12 maanden is het aangeraden over te schakelen op een andere behandeling tegen botresorptie teneinde het bekomen voordeel met romosozumab te bestendigen.

9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

Plaatsbepaling

- Dibotermine alfa is een botweefselinducerend eiwit gebruikt bij orthopedische ingrepen.[61]

Referentielijst

1. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview > Mechanism of Action*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#GUID-DD2EC75F-E939-4B9A-AE0A-F1AABEFC26C6 (geraadpleegd op 2024-01-30)
2. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children (geraadpleegd op 2023-10-24)
3. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview > General Considerations Prior to Initiating NSAIDs*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#GUID-51CB9226-139E-4FEF-A065-8CAF7D47D1FB (geraadpleegd op 2024-01-30)
4. **BMJ Best Practice**, *Acute varicella-zoster>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/603/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
5. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Recommendations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children#GUID-9D8C949A-2A0C-4A1D-877F-D5A30EF18571 (geraadpleegd op 2023-10-26)
6. **Dynamed**, *Topical NSAIDs>Adverse Effects>Adverse effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-nsaids#ADVERSE_EFFECTS (geraadpleegd op 2023-10-26)
7. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview>Contraindications and Precautions>Contraindications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#TOPIC_XDB_44F_CSB (geraadpleegd op 2023-10-24)
8. **Verenso**, *Multidisciplinaire Richtlijn Pijn: Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Deel 1*, 2011, www.verenso.nl
9. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (geraadpleegd op 2024-03-18)
10. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
11. **BMJ Best Practice**, *Osteoarthritis>Management>Approach*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
12. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid Arthritis> Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-26)
13. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid arthritis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
14. **van Ouwerkerk Lotte ; Verschueren Patrick ; Boers Maarten ; Emery Paul ; de Jong Pascal Hendrik Pieter ; Landewé Robert Bm ; Lems Willem ; Smolen Josef S ; Huizinga Tom Wj ; Allaart Cornelia F ; Bergstra Sytske Anne**, *Initial glucocorticoid bridging in rheumatoid arthritis: does it affect glucocorticoid use over time?*, Ann Rheum Dis, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37607810
15. **Dynamed**, *Methotrexate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/methotrexate (geraadpleegd op 2023-10-16)
16. **Gravallese Ellen M ; Firestein Gary S**, *Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms.*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36780677
17. **BMJ Best Practice**, *Axial Spondyloarthritis > Management > Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/366/management-approach (geraadpleegd op 2025-02-18)
18. **Dynamed**, *Hydroxychloroquine>Dosing/Administration>Dose Adjustments*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/hydroxychloroquine (geraadpleegd op 2023-10-26)
19. **Dynamed**, *Cyclosporine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/cyclosporine#GUID-8DE90455-ED88-4EFB-971E-74E7EC772CAC (geraadpleegd op 2023-10-26)
20. **Dynamed**, *Cyclosporine>Dosing/Administration>Non FDA-Labeled Indications>Rheumatoid arthritis (Severe), When patients have inadequate response to methotrexate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/cyclosporine#RHEUMATOID_ARTHRITIS_SEVERE_WHEN_PATIENTS_HAVE_INADEQUATE_RESPONSE_TO_METHOTREXATE (geraadpleegd op 2023-10-26)
21. **Pazmino S ; Verschueren P ; Westhovens R**, *Does opioid-based pharmacotherapy have a place in rheumatoid arthritis therapy?*, Expert Opin Pharmacother, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34129419
22. **BMJ Best Practice**, *Ankylosing spondylitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/366/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
23. **Deodhar Atul ; Van den Bosch Filip ; Poddubnyy Denis ; Maksymowych Walter P. ; van der Heijde Désirée ; Kim Tae-Hwan ; Kishimoto Mitsumasa ; Blanco Ricardo ; Duan Yuanyuan ; Li Yihan ; Pangan Aileen L. ; Wung Peter ; Song In-Ho**, *Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01212-0|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622012120?via%3Dihub
24. **BMJ Best Practice**, *Psoriatic arthritis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/524/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
25. **BMJ Best Practice**, *Ectopic pregnancy>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/174/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
26. **Alle G. ; Guettrot-Imbert G. ; Larosa M. ; Et al.**, *Hydroxychloroquine levels in pregnancy and materno-fetal outcomes in Systemic Lupus Erythematosus patients.*, 2024
27. **BMJ Best Practice**, *Gout>Mangement>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
28. **Dynamed**, *Gout - Management of Acute Flare>Anti-inflammatory Medications>Colchicine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/gout-management-of-acute-flare#COLCHICINE (geraadpleegd op 2023-10-26)
29. **BMJ Best Practice**, *Gout>Mangement>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-26)
30. **Dynamed**, *Gout - Management of Acute Flare>Anti-inflammatory Medications>Interleukin-1 Blockers>Anakinra*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/gout-management-of-acute-flare#GUID-

CA0F4409-606E-41C8-9EC1-5C9CF02CC7F1 (geraadpleegd op 2023-10-26)
31. **BMJ Best Practice**, *Gout>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/prevention (geraadpleegd op 2023-10-26)
32. **Mackenzie IS. ; Hawkey CJ. ; Ford I. ; Et al.**, *Allopurinol and cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: the ALL-HEART RCT and economic evaluation.*, Health Technol Assess., 2024
33. **Goodman C. W.**, *Cardiovascular Safety of Colchicine vs. NSAIDs for Anti-Inflammatory Prophylaxis in Patients with Gout*, NEJM J Watch, 2025
34. **Dynamed**, *Tumor Lysis Syndrome>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/tumor-lysis-syndrome#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2013-10-26)
35. **BMJ Best Practice**, *Familial Mediterranean fever>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1163/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
36. **BMJ Best Practice**, *Pericarditis>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000214/management-recommendations (geraadpleegd op 2023-10-26)
37. **Ebrahimi F. ; Ebrahimi R. ; Beer M. ; Schönenberger CManuel ; Ewald H. ; Briel M. ; Janiaud P. ; Hirt J. ; Hemkens L. G.**, *Colchicine for the secondary prevention of cardiovascular events*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD014808.pub2
38. **BMJ Best Practice**, *Gout>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
39. **Martindale: The complete drug reference**, *Probenecid* (geraadpleegd op 2025-02-18)
40. **Worel**, *Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1239?searchTerm=douleur (geraadpleegd op 2017-09-05)
41. **BMJ Best Practice**, *Osteoarthritis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-26)
42. **NHG-Werkgroep**, *Artritis*, NHG, 2017
43. **Worel**, *La prévention des chutes chez les personnes âgées résidant à domicile*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1240?searchTerm=prevention%20chutes (geraadpleegd op 2023-10-18)
44. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-27)
45. **Logan Pip A ; Horne Jane C ; Gladman John R F ; Gordon Adam L ; Sach Tracey ; Clark Allan ; Robinson Katie ; Armstrong Sarah ; Stirling Sue ; Leighton Paul ; Darby Janet ; Allen Fran ; Irvine Lisa ; Wilson Ed C F ; Fox Chris ; Conroy Simon ; Mountain Gail ; McCartney Karen ; Godfrey Maureen ; Sims Erika**, *Multifactorial falls prevention programme compared with usual care in UK care homes for older people: multicentre cluster randomised controlled trial with economic evaluation*, BMJ, 2021, https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj-2021-066991.full.pdf
46. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2023-10-27)
47. **Dynamed**, *Calcium and Vitamin D for Treatment and Prevention of Osteoporosis>Efficacy of Calcium and Vitamin D Supplementation for Bone Health>Overview*, 2023, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/calcium-and-vitamin-d-for-treatment-and-prevention-of-osteoporosis#GUID-A5A67959-9189-46B3-AFBE-1EC72B671A21
48. **Dynamed**, *Calcium and Vitamin D for Treatment and Prevention of Osteoporosis>Efficacy of Calcium and Vitamin D Supplementation for Bone Health>Efficacy after Menopause>Calcium Supplementation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/calcium-and-vitamin-d-for-treatment-and-prevention-of-osteoporosis#CALCIUM_IN_POSTMENOPAUSAL_WOMEN (geraadpleegd op 2023-10-27)
49. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-10-27)
50. **Dynamed**, *Zoledronic Acid>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-

com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/zoledronic-acid (geraadpleegd op 2023-10-27)
51. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-27)
52. **Cummings S. R. ; Ettinger B. ; Delmas P. D. ; Kenemans P. ; Stathopoulos V. ; Verweij P. ; Mol-Arts M. ; Kloosterboer L. ; Mosca L. ; Christiansen C. ; Bilezikian J. ; Kerzberg E. M. ; Johnson S. ; Zanchetta J. ; Grobbee D. E. ; Seifert W. ; Eastell R. ; Lift Trial Investigators**, *The effects of tibolone in older postmenopausal women*, N Engl J Med, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703472
53. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications>Bisphosphonates>Efficacy of Bisphosphonates>Alendronate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#TOPIC_PVG_ZQ5_DGB (geraadpleegd op 2023-10-27)
54. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications>Bisphosphonates>Efficacy of Bisphosphonates>Risedronate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#TOPIC_VLM_4S5_DGB (geraadpleegd op 2023-10-27)
55. **SKP**, *SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN Prolia* (geraadpleegd op 2024-12-20)
56. **MacLean Catherine ; Newberry Sydne ; Maglione Margaret ; McMahon Maureen ; Ranganath Veena ; Suttorp Marika ; Mojica Walter ; Timmer Martha ; Alexander Alicia ; McNamara Melissa ; Desai Sheetal B ; Zhou Annie ; Chen Susan ; Carter Jason ; Tringale Carlo ; Valentine Di ; Johnsen Breanne ; Grossman Jennifer**, *Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis.*, Ann Intern Med, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087050
57. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2023-10-27)
58. **BMJ Best Practice**, *Paget's disease of bone>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/525/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-27)
59. **Dynamed**, *Calcium carbonate > Medication Safety > Precautions*, 2025, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/calcium-carbonate#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147
60. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)>Raloxifene>Efficacy of Raloxifene*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_LKS_HC4_KNB (geraadpleegd op 2023-10-27)
61. **Dynamed**, *Dibotermin Alfa>Dosing/Administration>Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/dibotermin-alfa (geraadpleegd op 2023-10-27)

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

Plaatsbepaling

- Slapeloosheid
  - Zie WOREL richtlijn *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn*[1] en *Folia juni 2019*.
  - Sommige lichamelijke en psychische aandoeningen, bijvoorbeeld hyperthyreoïdie en depressie, kunnen aanleiding geven tot slapeloosheid en vragen een oorzakelijke aanpak.[1] Dit geldt ook voor specifieke slaapstoornissen zoals obstructieve slaapapneu (OSA), narcolepsie, parasomnieën, slaap-waakstoornissen van het circadiaanse ritme, het rustelozebenensyndroom (RLS) en het periodiekebeenbewegingensyndroom (PLMD).[1]
  - Als niet-medicamenteuze behandeling kiest de WOREL richtlijn voor een getrapte aanpak waarbij de aard van de problematiek, de voorkeur van de patiënt en de deskundigheid van de arts bepalend zijn voor de keuze van de in te zetten methoden.[1]
  - Indien een hypnoticum voorgeschreven wordt, adviseert de WOREL richtlijn een vervolgconsult na 1 week bij patiënten met een acute presentatie van ernstige insomnie, vanuit de bezorgdheid over afhankelijkheid, gewenning en ongewenste effecten. Bij patiënten die geen slaapmiddel voorgeschreven kregen, wordt eerder een opvolgconsult na 2 tot 3 weken aangeraden, aangezien twee weken het minimum is om de niet-medicamenteuze technieken voldoende te kunnen toepassen, en 3 weken het maximum om de therapietrouw te bewaken en de aanpak tijdig te kunnen bijsturen.[1]
  - Het is belangrijk om bij de opstart van de slaapmedicatie onmiddellijk een stopstrategie te bespreken.[1]
  - Benzodiazepines en Z-drugs zijn het meest bestudeerd.[2] De WOREL richtlijn adviseert een benzodiazepine type lormetazepam of een Z-drug, aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke duur (maximaal 1 week).[1]
  - 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.[3]
  - De WOREL richtlijn ontraadt het gebruik van fytotherapie (valeriaan, passiflora e.d.) door

onduidelijkheid over de werkzaamheid en onzekerheid over ongewenste en langtermijneffecten. Het wortelextract van *Valeriana officinalis* (valeriaan) gaf in studies geen of hooguit een beperkt effect op de slaapkwaliteit.[1] Voor de andere geneesmiddelen op basis van planten bestaan onvoldoende gegevens. Het gaat over "traditioneel gebruik" [*zie Folia april 2011*].[1]

- De plaats van melatonine bij slaapstoornissen is weinig onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek.[4] Het effect en de veiligheid op lange termijn zijn onbekend.[1]
- Omwille van hun sederend effect worden antidepressiva zoals trazodon, mianserine en mirtazapine offlabel gebruikt bij slapeloosheid buiten de context van depressie. Er is nauwelijks onderzoek over hun werkzaamheid en veiligheid in deze indicatie (*zie 10.3.*).[4]
- Het gebruik van sederende anti-histaminica (*zie 12.4.1.*) bij slapeloosheid is weinig onderbouwd en er zijn veel ongewenste effecten mogelijk, de risico-batenverhouding is dus zeer betwistbaar.[3]
- Gebruik van antipsychotica (bv. quetiapine *zie Folia oktober 2023*) bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychiatrische stoornissen is niet wetenschappelijk onderbouwd (*zie 10.2.*).[3]

- Angststoornissen
  - Er bestaan diverse subtypes van angst die een specifieke aanpak vragen.[5] Niet-medicamenteuze therapie is bewezen werkzaam bij angststoornissen, ook op lange termijn.[5]
  - (Genees)middelen zoals coffeïnehoudende producten, anticholinergica, corticosteroïden, antihistaminica, stimulerende medicatie, sympathicomimetica en dopaminerge medicatie kunnen angstinducerende effecten hebben.[6]
  - Medicatie heeft een plaats bij ernstig lijden en disfunctioneren van de patiënt of wanneer de niet-medicamenteuze aanpak faalt.[5 7 8]
  - Naast benzodiazepines en middelen op basis van planten zijn er ook antidepressiva (*zie 10.3.*), anti-epileptica (*zie 10.7.*) en antihistaminica *(zie 12.4.1.*) waarvoor angststoornissen vermeld worden als indicatie in de SKP.
  - Hoewel benzodiazepines sneller inwerken op de angstsymptomen, worden SSRI's of SNRI's tegenwoordig beschouwd als eerstelijns medicamenteuze behandeling bij angststoornissen. Dit vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid met benzodiazepines.[7 8 5] Sommige richtlijnen zien nog een beperkte plaats voor benzodiazepines bij de start van antidepressiva, gedurende hooguit twee weken.[9]
  - Indien benzodiazepines toch worden voorgeschreven, gebeurt dit aan een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk, vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 2 weken).[7 8]
  - 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*].
  - Het gebruik van sederende anti-histaminica (*zie 12.4.1.*) bij angststoornissen is niet onderbouwd door klinische studies van goede kwaliteit en er zijn veel ongewenste effecten mogelijk; de risico-batenverhouding is dus zeer betwistbaar.[10]
  - Fytotherapie:
    - Voor *Lavandula angustifolia* (lavendelolie) bestaat er beperkte evidentie voor een anxiolytisch effect. Er zijn geen gegevens over langetermijnveiligheid.[11]
    - *Rhodiola rosea* heeft als therapeutische indicatie verlichting van mentale en fysieke symptomen van stress en overbelasting. Het is een middel vergund op basis van "traditioneel gebruik" [*zie Folia april 2011*], waarvan de werkzaamheid onvoldoende bewezen is [*zie Folia augustus 2021*].
    - *Passiflora* heeft als indicatie in de SKP milde symptomen van mentale stress, zoals nervositeit, ongerustheid of prikkelbaarheid verlichten en het inslapen vergemakkelijken. Het is een middel vergund op basis van "traditioneel gebruik", waarvan de werkzaamheid bij angst onvoldoende bewezen is.[12]

10.1.1. Benzodiazepines

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid bij slaapstoornissen en angst *zie 10.1.*.
- Voor gebruik van benzodiazepines bij oudere patiënten zie de rubriek *"Oudere patiënten"*.
- Met een strikte indicatiestelling, een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijke behandelingsduur vermindert men het risico op ongewenste effecten, het snel optreden van afhankelijkheid en het risico van misbruik.[1]
- Er bestaan tussen de verschillende benzodiazepines geen klinisch relevante verschillen voor wat betreft hun hypnotische, sedatieve, anxiolytische of spierrelaxerende eigenschappen.[13]
- 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 10*. In verschillende bronnen wordt eenzelfde product soms in een verschillende categorie geplaatst en een andere T1/2 gemeld.
- Voor de plaats van benzodiazepines worden gebruikt bij acute (alcohol)ontwenning (*zie 10.5.1.*).
- Voor sommige benzodiazepines worden convulsies en epilepsie als indicatie vermeld in de SKP. De indicatie "*status epilepticus*" wordt enkel in de SKP van diazepam en lorazepam vermeld.
  - Behandeling van langdurige (> 5 minuten) of repetitieve tonisch-clonische convulsies:
    - Zie WOREL richtlijn *Convulsies bij kinderen en volwassenen*.
    - De WOREL richtlijn uit 2020 beveelt aan om een benzodiazepine toe te dienen. Zowel bij kinderen als volwassenen, is intramusculair midazolam als eerste keuze te overwegen. (nvdr: dit is offlabelgebruik).
    - Tegenwoordig is ook een buccale vorm van midazolam beschikbaar, met als indicatie in de SKP behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen vanaf 3 maanden tot en met volwassenen [*zie Folia april 2024* en *Folia december 2024*]. De werkzaamheid van buccaal midazolam is voldoende aangetoond.[14 15]
    - Bij kinderen is diazepam via rectiole volgens de WOREL richtlijn te overwegen als tweede keuze als de arts er ervaring mee heeft en het gepaste materiaal ter beschikking is.[16]
  - Clonazepam, clobazam en nitrazepam hebben onderhoudsbehandeling van epilepsie als indicatie in de SKP. Ongewenste effecten zoals sedatie en afhankelijkheid kunnen een probleem vormen.[17]
- Midazolam (een ultrakortwerkend benzodiazepine) heeft in buccale toepassing de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen als indicatie in de SKP (zie hierboven). Midazolam is ook beschikbaar als orale toedieningsvorm voor het verminderen van angst, onrust en agitatie bij kinderen die een therapeutische of diagnostische procedure moeten ondergaan (SKP). Midazolam parenteraal heeft gebruik in de anesthesie als indicatie in de SKP. Het kan ook offlabel worden gebruikt voor palliatieve sedatie (zie *Palliaguide*). Midazolam is het meest bestudeerde sedativum in het kader van palliatieve sedatie.[18 19] Het kan in sommige gevallen ook offlabel worden overwogen als premedicatie bij euthanasie (zie *Pallialine-richtlijn*). Volgens de Belgische richtlijn Palliatieve zorg (symptoomcontrole) is parenteraal midazolam (of peroraal lorazepam) te overwegen voor dyspneu bij palliatieve patiënten wanneer oorzakelijke en niet-medicamenteuze maatregelen en opioïden onvoldoende effect hebben (indicatie niet vermeld in de SKP).[20 21]
- Flunitrazepam is een "geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdovende middelen" (*zie Inl.2.11.8.*). Het wordt misbruikt in het kader van verslaving, en waakzaamheid en voorzichtigheid bij het voorschrijven en afleveren ervan is geboden. Het wordt soms ook gebruikt voor criminele doeleinden ("*date rape drug*").[17]
- Bij acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, wordt een middellangwerkend benzodiazepine zoals lorazepam oraal, of intramusculaire toediening van midazolam (of lorazepam) als perorale toediening niet mogelijk is, overwogen in de WOREL richtlijn *Agitatie bij volwassenen*.[22]

- Depressie: het voordeel van benzodiazepines als additieve behandeling in de vroege fase van de opstart van een antidepressivum moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten.[23] De Belgische richtlijn Depressie bij volwassenen ziet een plaats voor tijdelijk gebruik van een benzodiazepine bij de opstart van een antidepressivum “in uitzonderlijke gevallen, bijvoorbeeld bij een depressie met comorbide angst of bij een depressie met agitatie” [*zie Folia juli 2018*].[24]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Slapeloosheid.
- Angst.
- Ontwenningssyndroom (clorazepaat, diazepam).
- Spasticiteit, dystonie, myoclonieën.
- Epilepsie.
- Anesthesie/premedicatie (diazepam, lorazepam, midazolam).

Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Onbehandeld obstructief slaapapneusyndroom.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Clorazepaat: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, slaperigheid, geheugen- en concentratiestoornissen, negatief effect op de rijvaardigheid, afname REM-slaap en diepe slaap.
- Spierzwakte, ataxie.
- Verwardheid, vooral bij ouderen.
- Residueel effect overdag (*hangover*) bij gebruik als hypnoticum.
- Paradoxale 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, nachtmerries, 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**
  - *Zie Folia september 2023*.
  - Abrupt onderbreken van een benzodiazepine omwille van zwangerschap is formeel af te raden (risico van onttrekkingsverschijnselen bij de moeder).
  - 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, raden onze bronnen producten aan waarmee ruime ervaring is opgedaan, aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo beperkt mogelijke periode. De voorkeur gaat daarbij uit naar een middel met een korte werkingsduur, omdat producten die langer in het lichaam blijven, theoretisch kunnen stapelen bij het ongeboren kind.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van benzodiazepines

tijdens de zwangerschap (onvoldoende en tegenstrijdige informatie).
    - Eerste trimester: er zijn geen eenduidige aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen. Recente gegevens signaleren mogelijk een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het kind.
    - Eerste en tweede trimester: Het gebruik van benzodiazepines in het eerste en tweede trimester wordt in enkele studies in verband gebracht met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Meer onderzoeken zijn nodig om dit risico te bevestigen.
    - **Perinatale periode: bij gebruik op het einde van de zwangerschap respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, braken, diarree, convulsies, hard huilen).**
- **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).

Oudere patiënten

- Voor het algemeen beleid *zie 10.1.*.
- De WOREL richtlijn ziet geen plaats voor medicatie in de eerstelijnsaanpak van slapeloosheid bij ouderen, omdat het bescheiden effect niet opweegt tegen het risico van ongewenste effecten. Wanneer bij ouderen toch slaapmedicatie wordt ingezet, dient de dosis gehalveerd te worden.[1]
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van benzodiazepines zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
    - Overdreven en langdurige sedatie kan optreden bij ouderen die benzodiazepines nemen; dit kan aanleiding geven tot anterograde amnesie en valrisico met heupfractuur [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
    - Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines met andere sederende middelen (antipsychotica, opioïden, gabapentine en pregabaline): er is een nog groter risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden bij ouderen.
    - Paradoxale reacties met benzodiazepines treden vooral op bij ouderen, met toegenomen slapeloosheid, angst en zelfs agitatie en agressiviteit.
    - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
    - Sommige benzodiazepines vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van lorazepam betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Toegenomen sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect (antipsychotica, opioïden, gabapentine en pregabaline) of met alcohol.
- Ademhalingsdepressie, coma en overlijden bij combineren van benzodiazepines (of Z-drugs) met opioïden [*zie Folia januari 2019*].
- Bij combineren van benzodiazepines met clozapine: ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie en coma zijn gerapporteerd in enkele case reports.
- Alprazolam, midazolam en triazolam zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Clobazam is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Diazepam is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. 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 [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*]), 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.
- Sommige benzodiazepines vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Bij patiënten met slaapapneusyndroom kunnen de apneusymptomen toenemen.
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].

Toediening en 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 tot 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 10.*) 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.
  - Voor patiënten die aan bepaalde voorwaarden voldoen, kan beroep gedaan worden op het afbouwprogramma voor benzodiazepines en Z-drugs [*zie Folia februari 2023*].
  - 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.
  - In de e-learning *Afbouwen van benzodiazepines* vind je tools en tips voor de afbouw van deze medicatie.

Tabel 10. Werkingsduur en omschakelingstabel benzodiazepines en Z-drugs (versie 2021)

Stofnaam	Werkingsduur	Voorbeelddosis	Equivalente dosis diazepam	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
midazolam	UK	nvt	nvt	nvt
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
Nvt = niet van toepassing, midazolam heeft enkel anesthesie en langdurige convulsieve aanvallen als indicaties in de SKP.

Bron: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, SKP

10.1.2. Middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-drugs)

Plaatsbepaling

- 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.
- Voor het algemeen beleid, *zie 10.1.*.
- Voor de plaats van Z-drugs bij ouderen zie de rubriek “Oudere patiënten”.

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**
  - *Zie Folia september 2023*
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van Z-drugs tijdens de zwangerschap (onvoldoende en tegenstrijdige informatie). Abrupt onderbreken van een Z-drug omwille van zwangerschap is formeel af te raden (risico van onttrekkingsverschijnselen bij de moeder).
  - Eerste trimester: er zijn geen aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen, maar de studies hebben wel methodologische beperkingen.
  - Het gebruik van Z-drugs in het eerste en tweede trimester wordt in enkele studies in verband gebracht met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Meer onderzoeken zijn nodig om dit risico te bevestigen.
  - **Perinatale periode: respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontwenningsverschijnselen 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.2.6.*) een product aan met korte werkingsduur waarmee ruime ervaring is opgedaan, 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).

Oudere patiënten

- Voor het algemeen beleid *zie 10.1.*, rubriek slapeloosheid.
- De WOREL richtlijn ziet geen plaats voor medicatie in de eerstelijnsaanpak van slapeloosheid bij ouderen, omdat het bescheiden effect niet opweegt tegen het risico van ongewenste effecten.[1] Wanneer bij ouderen toch slaapmedicatie wordt ingezet, dient de dosis gehalveerd te worden.[1]
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van benzodiazepines zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Ouderen zijn extra gevoelig aan de ongewenste effecten van Z-drugs.[4]
  - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
  - Zopiclon vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is [*zie Inl.6.1.2.*].
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Zolpidem en zopiclon zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. 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.
- Ouderen zijn extra gevoelig aan de ongewenste effecten van Z-drugs.[4]
- Zopiclon vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].

Posologie

- Zoals voor de benzodiazepines wordt bij ouderen aangeraden deze producten in een lagere dosis, vaak de helft, voor te schrijven.
- Afbouw van Z-drugs:
  - Geleidelijk afbouwen na langdurige behandeling is noodzakelijk, zoals voor de benzodiazepines (*zie 10.1.1.*, *rubriek "Dosering"*).
  - Voor patiënten die aan bepaalde voorwaarden voldoen, kan beroep gedaan worden op het afbouwprogramma voor benzodiazepines en Z-drugs [*zie Folia februari 2023*].
  - In de e-learning *Afbouwen van benzodiazepines* vind je tools en tips voor de afbouw van deze medicatie.

10.1.3. Melatonine

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid *zie 10.1.*, rubriek slapeloosheid.
- Voor de plaats van melatonine bij oudere patiënten zie de rubriek *"Oudere patiënten"*.
- De SKP's van de preparaten met langwerkend melatonine vermelden als indicatie de aanpak van slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar.[25] [26] De plaats van langwerkend melatonine bij volwassenen met slaapstoornissen is onvoldoende onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek.[3] [4] [27] De WOREL *Richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn* stelt dat op basis van de bestaande evidentie geen besluit mogelijk is over de werkzaamheid en ongewenste effecten; over de effecten op lange termijn is niets bekend.[3]
- Preparaten met normale (niet-gereguleerde) afgifte lijken een bescheiden effect te hebben op de symptomen van jetlag (indicatie vermeld in de SKP).[26] Bij slapeloosheid door nachtarbeid (offlabel gebruik) is een beperkt gunstig effect op de slaapduur gevonden, maar de evidentie is van lage kwaliteit.[28]
- Voor sommige preparaten met normale afgifte vermeldt de SKP ook slapeloosheid bij kinderen vanaf 6 jaar met ADHD bij de indicaties, maar de risico-batenverhouding van melatonine in deze populatie is erg onduidelijk [Zie Folia oktober 2025].
- Er is enige evidentie voor de werkzaamheid van melatonine in verlengde afgifte bij kinderen met slaapstoornissen geassocieerd aan autisme (offlabel gebruik) [*zie Folia april 2021* en *Folia oktober 2022*].
- Er zijn nauwelijks gegevens over de doeltreffendheid en het veiligheidsprofiel van melatonine op lange termijn.
- In België zijn heel wat voedingssupplementen beschikbaar op basis van melatonine. Voor deze supplementen bestaat geen zekerheid over hun kwaliteit en de dosis is vaak lager dan deze die in studies werd gebruikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preparaat met vertraagde vrijstelling: slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar.
- Preparaat met normale afgifte: *jetlag* bij volwassenen; slapeloosheid bij kinderen vanaf 6 jaar met ADHD (sommige SKP's).

Ongewenste effecten

- Psychomotorische hyperactiviteit, nachtmerries, duizeligheid, overmatige slaperigheid, hypertensie, buikpijn [*zie Folia april 2019*].

- Zeldzame toename van convulsies bij patiënten met epilepsie.
- Meldingen van exacerbatie van auto-immuunziekte.
- Of er tolerantie optreedt t.o.v. de effecten van melatonine is onduidelijk.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor het algemeen beleid *zie 10.1.*, rubriek slapeloosheid.
- De aanbevolen niet-medicamenteuze aanpak bij ouderen met slapeloosheid in de WOREL richt-lijn is grotendeels dezelfde als bij jongere patiënten (*zie 10.1.*).[1]
- De WOREL richtlijn ziet geen plaats voor medicatie in de eerstelijnsaanpak van slapeloosheid bij ouderen, omdat het bescheiden effect niet opweegt tegen het risico van ongewenste effecten.[1] Wanneer bij ouderen toch een slaapmiddel wordt ingezet, dient de dosis gehalveerd te worden.[1]
- De preparaten met langwerkend melatonine hebben de aanpak van slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar als indicatie in de SKP.
- Melatonine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, vanwege het ontbreken van bewijs voor een gunstige risico-batenverhouding.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Melatonine is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie.
- Niet aanbevolen bij auto-immuunziekten, vanwege incidentele verergering.

10.1.4. Middelen op basis van planten

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid *zie 10.1.*
- Voor de plaats van middelen op basis van planten bij ouderen zie de rubriek *"Oudere patiënten"*.

Contra-indicaties

- Lavandula: leverinsufficiëntie
- Rhodiola rosea: lever- en nierinsufficiëntie

Ongewenste effecten

- Er zijn slechts weinig gegevens over de veiligheid van deze middelen.
- Lavendel en valeriaan: gastro-intestinale klachten.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Een studie heeft geen nadelige effecten op de zwangerschap aangetoond bij het gebruik van valeriaan. Door de beperkte gegevens is het echter niet mogelijk een uitspraak te doen over de

veiligheid van valeriaan tijdens de zwangerschap.
    - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van de andere hieronder vermelde plantenpreparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
    - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van de hieronder vermelde plantenpreparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Voor het algemeen beleid *zie 10.1.*, rubriek "Oudere patiënten".
- Rhodiola rosea vraagt bijzondere aandacht bij ma-tig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, vanwege het ontbreken van bewijs voor een gunstige risico-batenverhouding.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Rhodiola rosea vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).

Posologie

- Valeriaan:
    - slapeloosheid: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 tabletten voor het slapen
    - nerveuze spanning (niet in alle SKP's)*: volwassenen en jongeren > 12j 1 tablet 1 tot 3x/dag
- Valeriaan + melissa:
    - slapeloosheid: volwassenen en jongeren > 12j 2 tabletten 1x/dag voor het slapen
    - nerveuze spanning*: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 tabletten 3x/dag
- Valeriaan + passiflora:
    - slapeloosheid en nerveuze spanning*: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 tabletten
    - 1x/dag voor het slapen; indien nodig 1 extra tablet vroeger in de avond
- Crataegus:
    - slapeloosheid en nerveuze spanning*: volwassenen 1 capsule 3x/dag; jongeren > 12j 1 capsule 2x/dag
- Lavandula:
    - angstig gemoed: volwassenen 1 capsule 1x/dag
- Passiflora:
    - slapeloosheid: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 capsules/tabletten 1x/dag voor het slapen
    - mentale stress*: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 capsules/tabletten 2x per dag
- Rhodiola:
    - stress en overbelasting: volwassenen 1 tablet 2x/dag, 1 vóór het ontbijt en 1 vóór de lunch

* de in de SKP gebruikte terminologie is zeer vaag; nog meer dan bij volwassenen is bij jongeren het medicaliseren van spanning geen onderbouwde benadering

10.2. Antipsychotica

Plaatsbepaling

- 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.
- *Schizofrenie*

- Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie, en een onderhoudsbehandeling vermindert de kans op herval [*zie Folia december 2022*]. Bij de keuze van het antipsychoticum spelen factoren zoals individuele respons, ongewenste effecten, therapietrouw en kostprijs een belangrijke rol.[17 29]
- 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 heeft omwille van de hematologische en cardiale toxiciteit enkel een plaats bij therapieresistente schizofrenie en onder strikt medisch toezicht.
- Er zijn geen eenduidige criteria om "klassieke" antipsychotica te onderscheiden van "atypische" antipsychotica (*zie 10.2.4.*).[30] 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.[17 29]

- *Acute verwardheid buiten de context van dementie*
  - Over acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, bestaan er zeer weinig studies.
  - Zie WOREL richtlijn *Agitatie bij volwassenen*.[22]
  - Volgens de WOREL richtlijn moeten somatische oorzaken, zoals abstinentie, hypoglykemie, hypoxie, CVA, infecties van het centraal zenuwstelsel of intoxicatie, steeds worden uitgesloten. Vooraleer een farmacologische behandeling op te starten, is het belangrijk om eerst niet-farmacologische maatregelen (bv. de-escalatietechnieken) toe te passen.[22]
  - Bij agitatie zonder tekenen van psychose adviseert de WOREL richtlijn een benzodiazepine (*zie 10.1.1.*). Benzodiazepines zijn vermoedelijk veiliger dan haloperidol.[22]
  - Wanneer een psychose wordt vermoed, is volgens de WOREL richtlijn een oraal antipsychoticum te overwegen. Bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen adviseert de WOREL richtlijn intramusculaire toediening van haloperidol of van een benzodiazepine.[22]
  - Over gebruik van antipsychotica bij delier is er slechts beperkte evidentie van lage kwaliteit, die geen effect kan aantonen op de symptomen of op de mortaliteit.[31]
- *Gedragsstoornissen bij dementie*
  - Zie rubriek *"Oudere patiënten"*.
- *Acute verwardheid en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson*: gebruik van antipsychotica is onvoldoende onderbouwd, met mogelijke uitzondering van clozapine, en er is een risico van verergering van het Parkinsonisme [*zie Folia april 2021*].[32 33] Bij het optreden van psychotische symptomen wordt de antiparkinsonbehandeling herbekeken en eventueel bijgestuurd.[34] Psychose bij de ziekte van Parkinson is vermeld als indicatie in de SKP van clozapine en de werkzaamheid is voldoende aangetoond. Bij gebruik van clozapine is regelmatige controle van het bloedbeeld en van het ECG nodig (zie 10.2.4).[33] In geval van contra-indicaties wordt quetiapine offlabel gebruikt als alternatief. Quetiapine wordt goed verdragen maar de werkzaamheid is onvoldoende onderbouwd.[35] Psychose bij de ziekte van Parkinson is niet opgenomen als indicatie in de SKP van quetiapine.
- *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[36] of bipolaire stoornissen.[37] Het toevoegen van antipsychotica gaat gepaard met meer ongewenste effecten en er is onduidelijkheid over de risico-batenbalans bij langdurige inname (*zie 10.3.*).[38] Bij de meeste antipsychotica is (unipolaire) depressie niet opgenomen als indicatie in de SKP.
- *Slapeloosheid* : Gebruik van antipsychotica bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychiatrische stoornissen is offlabel en niet wetenschappelijk onderbouwd.[1]

- *Persoonlijkheidsstoornissen*: het gebruik van antipsychotica is weinig onderbouwd (niet als indicatie vermeld in de SKP's).[39] Er is geen evidentie dat antipsychotica de kernsymptomen van borderline persoonlijkheidsstoornis verbeteren [*zie Folia november 2023*]. Sommige antipsychotica hebben ook als indicatie in de SKP chorea van Huntington (haloperidol en tiapride) of ticstoornissen waaronder het syndroom van Gilles de la Tourette (haloperidol).

Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, orthostatische hypotensie, vallen [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*] en seksuele stoornissen (frequent: libidoverlies, erectiestoornissen, ejaculatiestoornissen; zelden: priapisme) [*zie Folia oktober 2021*].
- Vroegtijdige extrapiramidale symptomen zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme [*zie Folia april 2021*]; 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 gecommercialiseerd.
- Tardieve dyskinesieën, soms irreversibel, bij chronische toediening [*zie Folia april 2021*].
  - 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.
  - Slikstoornissen.
- Verlagen van de convulsiedrempel: bij alle antipsychotica maar vooral met clozapine.
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie.
- Metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie kunnen optreden met alle antipsychotica (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).Het risico op klinisch relevante gewichtstoename bij chronisch gebruik is het grootst voor clozapine (>75% van de patiënten) en olanzapine (>35%). Andere in België gecommercialiseerde atypische antipsychotica geven een matig verhoogd risico (15-25%).[40]
- Verhoogd risico van diepe veneuze trombose en longembool (vooral met clozapine en olanzapine).
- Antipsychotica met anticholinerge ongewenste effecten zijn: fenothiazinen, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide en quetiapine (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
- **Verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en mortaliteit bij ouderen met dementie** (*zie rubriek "Oudere patiënten"*).
- Cognitieve achteruitgang bij langdurig gebruik bij patiënten met ziekte van Alzheimer.
- **Risico van plotse cardiale dood, waarschijnlijk ten gevolge van ventrikelaritmieën 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

- Zwangerschap:
  - 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: 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).
- 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).

Oudere patiënten

- *Gedragsstoornissen bij dementie*
  - Bij gedragsstoornissen bij dementie zal eerst een mogelijke uitlokkende factor gezocht worden, vaak een reversibele factor zoals constipatie, pijn, infectie, co-medicatie.[41]
  - Een aantal niet-medicamenteuze interventies zijn goed onderbouwd bij gedragsstoornissen gerelateerd aan dementie.[42 43]
  - Antipsychotica hebben in het kader van gedragsstoornissen bij dementie een negatieve risico-baten balans, zelfs indien er een psychotische component is.[44] De evidentie over de werkzaamheid is beperkt.[44] en ze gaan gepaard met een verhoogd risico op ernstige ongewenste effecten (*zie Folia december 2024*). Haloperidol en risperidon zijn de enige antipsychotica waarvoor gedragsstoornissen bij dementie vermeld wordt als indicatie in de SKP.
  - Bij patiënten met dementie is voor de verschillende klassen van antipsychotica een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en plots overlijden vastgesteld.[45] Antipsychotica zouden volgens sommige bronnen enkel gebruikt mogen worden indien een niet-medicamenteuze benadering onvoldoende effect heeft of de gedragsstoornissen een gevaar betekenen voor de patiënt, zijn omgeving of verzorgers.[45] De dosis wordt daarbij zo laag mogelijk gehouden en de noodzaak voor het voortzetten van de behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd [zie Folia mei 2020].[42]
  - Bij verbetering van de gedragsstoornissen dient het antipsychoticum geleidelijk afgebouwd te worden.[34]
  - In de e-learning *Gedragsproblemen bij dementie* vind je meer informatie over de niet-medicamenteuze aanpak en goed gebruik van antipsychotica.
  - Afbouw:
    - Er is enige evidentie dat antipsychotica succesvol afgebouwd kunnen worden bij personen met dementie na langdurig gebruik (⩾ 3 maanden) voor gedragsstoornissen.[46]
    - In de e-learning *Geneesmiddelen bij ouderen – Deprescribing* en de e-learning *Gedragsproblemen bij dementie* vind je meer informatie over de afbouw van antipsychotica.
  - Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (haloperidol, risperidon) betekent dat ze opgenomen worden in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbool 80+ om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.
- *Delier*
  - De behandeling van een delier bestaat erin de onderliggende oorzaak aan te pakken en niet-

medicamenteuze ondersteunende maatregelen te nemen.[47]
    - De werkzaamheid van antipsychotica bij delirum is niet eenduidig aangetoond. Vanwege de potentiële ernstige ongewenste effecten wordt het routinematig opstarten van een medicamenteuze behandeling niet aangeraden. Medicatie is enkel geïndiceerd voor de bestrijding van angst met hallucinaties of wanen, bij nachtelijke onrust en/of een verstoord dag-nachtritme, bij hevige motorische onrust (letselpreventie), of om essentieel onderzoek of behandeling mogelijk te maken.[47]
    - Het symbool 80+ ter hoogte van haloperidol betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbool 80+ om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van antipsychotica zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
    - Bij ouderen is het vaak veiliger te starten met lagere doses dan de in de SKP laagst aanbevolen dosis en traag te verhogen indien nodig.
    - Extrapiramidale symptomen komen vaker voor bij ouderen.
    - Sommige antipsychotica vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
    - Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
    - Sommige antipsychotica zijn (sterk) anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
    - Antipsychotica zijn in verband gebracht met een verhoogd valrisico bij ouderen.[48] [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
    - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].

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.
- Antihypertensiva en alfa-blokkers (gebruikt n.a.v. prostaathypertrofie): verhoogd risico van orthostatische hypotensie.

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. Bij patiënten met schizofrenie is langetermijnbehandeling met antipsychotica ter preventie van herval wel gedocumenteerd [*zie Folia december 2022*].
- Er wordt geen dosering vermeld voor psychiatrische indicaties wegens zeer uiteenlopende doseringen in de SKP's. De dosering wordt bepaald in overleg met de psychiater en individueel aangepast, op basis van het klinisch antwoord, het optreden van extrapiramidale en metabole 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.
- Afbouw: 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

Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*
- Fenothiazinen en thioxanthenen zijn farmacodynamisch en therapeutisch sterk gelijkend. Clotiapine is een dibenzothiazepine, met de eigenschappen van de fenothiazines.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Schizofrenie en andere psychotische ziektebeelden.
- Manische episoden bij bipolaire stoornissen.
- Psychomotorische agitatie.

Contra-indicaties

- Depressie van het centrale zenuwstelsel, comateuze aandoeningen.
- Clotiapine: ook antecedenten van epilepsie en/of predispositiefactoren.
- Flupentixol en zuclopenthixol: ook circulatoire collaps.
- Prothipendyl en clotiapine: deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Prothipendyl: ook zwangerschap en borstvoeding.

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 fenothiazinen meer uitgesproken zijn (*zie Inl.6.2.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.2.*

Oudere patiënten

- *Zie 10.2.*, rubriek "Oudere patiënten".
- Fenothiazinen zijn (sterk) anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
- Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.2.*
- Zuclopenthixol is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

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.
- Fenothiazinen zijn (sterk) anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia de novembre 2024*).
- Levomepromazine: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij risicofactoren (*zie Inl.6.2.2.*).
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.

Posologie

- Gezien de aanzienlijke verschillen in aanbevolen doseringen in de SKP's worden hier geen specifieke doseringen vermeld voor psychiatrische indicaties.

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, vanwege 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)

- Schizofrenie en andere psychotische ziektebeelden.
- Manische episoden bij bipolaire stoornissen.
- Psychomotorische agitatie.
- Agressie en psychotische symptomen bij dementie.
- Haloperidol: ook delirium, ticstoornissen bij patiënten met ernstige beperkingen, agressie bij ontwikkelingsstoornissen, chorea bij de ziekte van Huntington.

Contra-indicaties

- Depressie van het centrale zenuwstelsel, comateuze aandoeningen.

- Ziekte van Parkinson.
- Droperidol, haloperidol en pimozide: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Bromperidol: ook depressie.
- Droperidol: ook ernstige depressie, feochromocytoom.
- Haloperidol: ook Lewy-bodydementie, progressieve supranucleaire verlamming.

Ongewenste effecten

- *Zie 10.2.*; deze middelen geven minder sedatie en minder orthostatische hypotensie dan de fenothiazinen; extrapiramidale verschijnselen zijn frequent.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.2.*

Oudere patiënten

- *Zie 10.2.*, rubriek "Oudere patiënten".
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van butyrofenonen en difenylpiperidinen zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Overdreven sedatie, orthostatische hypotensie, vallen [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
  - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
  - Sommige butyrofenonen vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Het symbool 80+ ter hoogte van haloperidol betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbool 80+ om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.

Interacties

- *Zie 10.2.*
- Haloperidol is een substraat van CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Pimozide is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Droperidol is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Droperidol, haloperidol en pimozide: Gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij aanwezigheid van risicofactoren (*zie Inl.6.2.2.*).
- Extra voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege het risico van overdreven sedatie, orthostatische hypotensie, en vallen [zie *e-learning Geneesmiddelen en valrisico*].
- Sommige butyrofenonen vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.

Toediening en posologie

- *Zie 10.2.*
- Gezien de aanzienlijke verschillen in aanbevolen doseringen in de SKP's worden hier geen specifieke doseringen vermeld voor psychiatrische indicaties.

10.2.2.1. Butyrofenonen

10.2.2.2. Difenylpiperidinen

10.2.3. Benzamides

Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*
- Sulpiride in lage dosis wordt, op basis van zeer weinig evidentie, gebruikt bij depressie en angst (indicaties vermeld in de SKP) en bij somatische klachten zonder medische verklaring (indicatie niet vermeld in de SKP).[49] Schizofrenie is vermeld als indicatie in de SKP bij gebruik van een hoge dosis, maar hiervoor is er weinig evidentie.[50]
- Amisulpride, dat verwant is aan sulpiride, heeft enkel schizofrenie als indicatie in de SKP.[51] Het wordt soms offlabel gebruikt bij depressie op basis van weinig evidentie; de behandeling wordt vaak stopgezet omwille van ongewenste effecten.[49]
- Tiapride heeft op basis van schaarse evidentie psychomotorische agitatie gedurende alcoholontwenning als specifieke indicatie in de SKP (*zie 10.5.1.*).[52] Gebruik van tiapride bij chorea van Huntington is nauwelijks onderbouwd.[53]
- 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)

- Schizofrenie.
- Angst.
- Psychotische en therapieresistente depressie.
- Agressie bij alcoholafhankelijkheid.
- Chorea bij de ziekte van Huntington.

Contra-indicaties

- Prolactine-afhankelijke tumoren.
- Feochromocytoom.
- Sulpiride: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Tiapride: ook ziekte van Parkinson.

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.*

Oudere patiënten

- *Zie 10.2.*, rubriek "Oudere patiënten".
- Benzamides vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het

geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.2.*
- Amisulpride is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Sulpiride: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij aanwezigheid van risicofactoren (*zie Inl.6.2.2.*).
- Benzamides vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.

Posologie

- Gezien de aanzienlijke verschillen in aanbevolen doseringen in de SKP's worden hier geen specifieke doseringen vermeld voor psychiatrische indicaties.

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 heeft enkel therapieresistente schizofrenie en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson als indicaties in de SKP. Nauwgezette opvolging is nodig, onder meer vanwege het risico van agranulocytose en cardiale ongewenste effecten.[29] Als clozapine te plots opnieuw opgestart wordt na een onderbreking, kunnen cardiale of neurologische ongewenste effecten optreden [*zie Folia september 2022*].
- Paliperidon is de actieve metaboliet van risperidon, en heeft dezelfde risico-batenverhouding [*zie Folia januari 2015*].
- Bepaalde atypische antipsychotica worden ook gebruikt bij agitatie en agressie in het kader van dementie (*zie 10.2.* rubriek "Oudere patiënten"). Behalve voor risperidon is dit offlabel gebruik.
- Bipolaire stoornis [54]
  - Aripiprazol, asenapine, olanzapine, quetiapine en risperidon zijn bewezen werkzaam bij manische episoden.
  - Quetiapine is bewezen werkzaam bij depressieve episoden.
  - Aripiprazol, olanzapine en quetiapine zijn bewezen werkzaam als onderhoudsbehandeling ter preventie van nieuwe episoden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Schizofrenie.
- Bipolaire stoornissen.
- Psychose bij de ziekte van Parkinson.
- Psychomotorische agitatie.
- Agressie bij de ziekte van Alzheimer.
- Agressie en gedragsstoornissen bij kinderen met mentale retardatie.

- Add-on behandeling bij ernstige depressie.

Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*
- Clozapine **(geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge)**: hartlijden, neutropenie, agranulocytose, beenmergdepressie, alcoholische of toxische psychose, circulatoire collaps of depressie van het centraal zenuwstelsel, niet-gecontroleerde epilepsie; ernstige nierinsufficiëntie, acuut leverlijden, ernstige leverinsufficiëntie (SKP); paralytische ileus.
- Olanzapine: geslotenhoekglaucoom.
- 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.
- Leucopenie en neutropenie (zelden).
- Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, overmatig eten).
- Cariprazine: ook visuele stoornissen (cataract) en gastro-intestinale stoornissen. Acathisie 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 en risperidon): **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.
- Quetiapine en clozapine: ook ischemische colitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.2.*

Oudere patiënten

- Voor antipsychotica bij delier en gedragsstoornissen bij dementie, *zie 10.2.*, rubriek 'Oudere patiënten'.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van atypische antipsychotica zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - *Risico van overdosering* bij foutief gebruik van risperidon in doseerpipet.
  - Clozapine is een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
  - De meeste atypische antipsychotica zijn substraten van CYP-enzymen (zie rubriek interacties) dus bij gebruik van sterke inhibitoren (bv. SSRI of anti-schimmelpreparaten) zal hun spiegel stijgen met meer kans op ongewenste effecten.
  - Sommige atypische antipsychotica vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
  - Sommige atypische antipsychotica zijn (sterk) anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid

aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*)

- Het symbool 80+ ter hoogte van risperidon betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbool 80+ om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.

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; ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie en coma zijn gerapporteerd in enkele case reports bij combineren met benzodiazepines.
- Asenapine is een inhibitor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Aripiprazol is een substraat 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.*).
- 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

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Bij voorgeschiedenis van leukopenie of neutropenie is een controle van de witte bloedcellen de eerste maanden aangewezen.
- Sommige atypische antipsychotica vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Clozapine is een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge (*zie Inl.6.2.*).
- De meeste atypische antipsychotica zijn substraten van CYP-enzymen (zie rubriek interacties) dus bij gebruik van sterke inhibitoren (bv. SSRI of anti-schimmelpreparaten) zal hun spiegel stijgen met meer kans op ongewenste effecten.
- Sommige atypische antipsychotica zijn (sterk) anticholinerg, zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.
- Clozapine: regelmatige controle van het bloedbeeld en van het ECG voor en tijdens de behandeling.
- Olanzapine met vertraagde afgifte: vanwege het risico op postinjectiesyndroom wordt **een observatietijd van 3 uur na injectie geadviseerd** in de SKP [*zie Folia november 2018*].
- Risperidon oplossing: *risico van overdosering* bij foutief gebruik van risperidon in doseerpipet.
- Sertindol: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij aanwezigheid van risicofactoren (*zie Inl.6.2.2.*).

Posologie

- Gezien de aanzienlijke verschillen in aanbevolen doseringen in de SKP's worden hier geen specifieke doseringen vermeld voor psychiatrische indicaties.

10.3. Antidepressiva

Plaatsbepaling

- 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.
- *Depressie*
  - Zie *Belgische richtlijn "Depressie bij volwassenen"* en *Folia juli 2018* voor meer details.
  - Inschatting van de depressie en plaats van antidepressiva
    - Het is belangrijk de ernstige vormen van depressie te onderscheiden van de minder ernstige (inschatten van de lijdensdruk, invloed op het functioneren en het suïciderisico). Het is ook belangrijk een psychotische depressie uit te sluiten, of een depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis.[55]
    - Bij milde (tot matige) depressie beveelt de Belgische richtlijn aan om niet routinematig antidepressiva voor te schrijven vanwege de ongunstige kosten-batenverhouding en niet-medicamenteuze maatregelen te overwegen, zoals leefstijladviezen en psychologische ondersteuning.[55]
    - Bij (matige tot) ernstige depressie is een gecombineerde behandeling van een antidepressivum met psychotherapie succesvol gebleken in klinische studies.[55]
  - Keuze van het antidepressivum
    - In eerstelijnspopulaties zijn de meeste studies gebeurd met een SSRI of TCA. Andere antidepressiva (o.a. SNRI's, bupropion, monoamineoxidase-inhibitoren) worden door de Belgische richtlijn niet als eerstelijnskeuzes beschouwd.[55]
    - 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.[55] [56] TCA's zijn bij overdosering potentieel letaal wegens onomkeerbare geleidingsstoornissen.[55] [56]
    - Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) heeft milde tot matige depressieve symptomen als indicatie in de SKP. Het gebruik bij ernstige depressie of op langere termijn is onvoldoende onderbouwd en er zijn interacties met andere geneesmiddelen. De Belgische richtlijn raadt Sint-Janskruid af.[55]
  - Evaluatie en stopzetten van de behandeling met antidepressiva
    - Patiënten kunnen al in de eerste twee weken beterschap vertonen, maar soms wordt het gunstig effect van antidepressiva pas duidelijk na vijf tot acht weken.[56] Een goede respons na de eerste 2 weken lijkt een voorspeller voor succes van de antidepressieve behandeling.[56]
    - Omdat er meer risico is op herval als antidepressiva snel gestopt worden na beterschap, wordt een voldoende lange consolidatieperiode voorzien. Bij goede respons op de initiële behandeling beveelt de Belgische richtlijn aan de behandeling met antidepressiva gedurende minstens 6 maanden (bij oudere patiënten 6 tot 12 maanden) voort te zetten om herval te voorkomen. Dit wordt reeds bij de opstart uitgelegd aan de patiënt. Als een patiënt bereid is de onderhoudsbehandeling te combineren met psychotherapie heeft dit de voorkeur. Als de patiënt combinatietherapie weigert, 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.[55]
    - Bij onvoldoende verbetering of non-respons op het antidepressivum raadt de Belgische richtlijn aan om psychiatrisch advies in te winnen.[55]

- Er is een belangrijke publicatiebias waardoor het effect van antidepressiva overschat wordt.[55]
- Bij abrupt stoppen van anti-depressiva is er grote kans op onttrekkingssymptomen. Dit wordt best bij de start van de medicamenteuze behandeling met de patiënt besproken (*zie rubriek "Toediening en dosering"* en *zie Folia januari 2024*).

- 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*][57] . Er is onvoldoende geweten over het effect van antidepressiva op de groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling.[57] 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. 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 is het risico op fatale afloop hoger bij TCA's dan bij andere antidepressiva.
- De Belgische richtlijn ziet geen plaats in de eerste lijn voor het opstarten van een antipsychoticum in de aanpak van depressie, wegens grote vragen over de risico-batenverhouding.[24]
- Depressie met co-morbiditeit
  - Bij bipolaire stoornissen is de plaats van antidepressiva bij depressieve episoden controversieel (*zie 10.3.8.*) [*zie Folia maart 2025*].[54] Bij een depressie in het kader van bipolaire stoornissen bestaat het risico van uitlokken van een manische episode bij opstarten van een antidepressivum. Dit risico lijkt groter bij gebruik van TCA's en venlafaxine.[17]
  - Het nut van antidepressiva bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die lijden aan een depressie is onvoldoende bewezen.[55] Het onderscheid tussen een dementieel en een depressief syndroom is belangrijk maar niet eenvoudig te diagnosticeren. De WOREL *Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers* raadt evaluatie in tweede of derde lijn aan.[58]
  - 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.[59]

- *Angst*
  - Obsessieve compulsieve stoornissen: SSRI's en clomipramine zijn bewezen werkzaam (indicatie vermeld in de SKP).[60]
  - Paniekstoornissen (ernstige vormen): SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) en venlafaxine (indicatie vermeld in de SKP) zijn bewezen werkzaam.[61 62 63]
  - Gegeneraliseerde angststoornis (ernstige vormen): SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) en SNRI's (indicatie vermeld in de SKP) zijn bewezen werkzaam.[61 64]
  - Sociale fobie (ernstige vormen): SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) en venlafaxine (indicatie vermeld in de SKP) zijn bewezen werkzaam.[8]
  - Posttraumatische stress: met SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) is een gunstig effect gezien vergelijkbaar met de psychotherapeutische aanpak.[65]
- *Andere aandoeningen*
  - Bulimia nervosa: fluoxetine is het enige antidepressivum waarvoor bulimia nervosa vermeld wordt als indicatie in de SKP op basis van klinische studies, dit in combinatie met psychotherapie. Het is het meest bestudeerd.[66]
  - Preventie van migraine: amitriptyline (indicatie vermeld in de SKP) is bewezen werkzaam (*zie 10.9.2.*); gebruik van SSRI's en venlafaxine is *offlabel* en niet onderbouwd.[67]
  - Neuropathische pijn: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van duloxetine en amitriptyline. Vooral

voor duloxetine is er evidentie dat het werkzaam is bij kortdurend gebruik; betrouwbaar bewijs van de werkzaamheid bij langdurig gebruik of van de veiligheid ontbreekt [*zie Folia februari 2024*] (*zie 8.1.*).

- Lagerugpijn: SNRI's worden soms offlabel gebruikt voor deze indicatie. Hun effect op de pijnintensiteit is echter beperkt en ze geven meer risico op ongewenste effecten.[68]
- Premature ejaculatie: de risico-batenverhouding van dapoxetine (indicatie vermeld in de SKP, *zie 7.4.*) en andere (offlabel) gebruikte SSRI's is twijfelachtig [*zie Folia januari 2022*].
- Bedwateren: vermeld als indicatie in de SKP van imipramine en amitriptyline voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar, na uitsluiten van organische oorzaken en na falen van de andere maatregelen. De risico-batenverhouding van TCA's in deze indicatie is ongunstig.[69]
- Slaapstoornissen zonder bewezen depressie: het gebruik van antidepressiva (bv. trazodon, mianserine, mirtazapine) is offlabel en onvoldoende onderbouwd. Er is nauwelijks onderzoek over de werkzaamheid en veiligheid (bv. ongewenste effecten zoals '*hangover*').[2] Door het gebrek aan wetenschappelijk bewijs en de ongewenste effecten wordt het gebruik van sederende antidepressiva afgeraden in de WOREL richtlijn *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn* [*zie Folia juni 2019*].[1]
- Persoonlijkheidsstoornissen: gebruik van antidepressiva bij persoonlijkheidsstoornissen zonder depressie is offlabel en nauwelijks onderbouwd.[70 71]
- Ernstig premenstrueel syndroom: SSRI's (offlabel) zijn bewezen werkzaam.[72] Ook venlafaxine (offlabel)[72] en clomipramine (offlabel)[73] zijn bewezen werkzaam.
- Om rookstop te vergemakkelijken worden bupropion (syn. Amfebutamon, indicatie vermeld in de SKP) en nortriptyline (offlabel) gebruikt (*zie 10.5.2.*).
- Inspanningsincontinentie bij de vrouw: de specialiteit van duloxetine gebruikt bij deze indicatie wordt niet meer gecommercialiseerd (zie *Nieuwigheden geneesmiddelen april 2025*). De risico-batenverhouding was negatief vanwege het beperkt bewijs van werkzaamheid en het ongunstige veiligheidsprofiel. Bij inspanningsincontinentie vormen bekkenbodemoefeningen de basis van de behandeling (*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 [*zie 10.3.* rubriek "*Toediening en dosering*"].
- Anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*), vooral met TCA's en aanverwanten, en met paroxetine [*zie Folia november 2024*].
- 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"*).
- Verhoogd risico van vallen [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
- Voorzichtigheid is geboden bij een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
- **Bij overdosering (suïcidepoging) geven de TCA's een hoger risico van fatale afloop dan de andere**

antidepressiva.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - 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, voor de tricyclische antidepressiva amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline, en voor duloxetine. **Een licht verhoogd risico op hartafwijkingen met paroxetine of met andere SSRI's is niet uit te sluiten.**
  - Een verhoogd risico op vroeggeboorte is bij SSRI's en SNRI's niet uit te sluiten.
  - Er zijn signalen van een verhoogd risico op postpartum bloeding bij gebruik van SSRI's en SNRI's aan het einde van de zwangerschap.
  - Er zijn signalen dat het gebruik van antidepressiva het risico op zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie verhoogt, vooral bij inname van SNRI's tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.
  - De gegevens over het gebruik van bupropion tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn eerder geruststellend. Bupropion lijkt niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op ernstige afwijkingen, maar er blijft discussie bestaan over een mogelijk licht verhoogd risico op cardiale afwijkingen, de gegevens zijn niet eenduidig. Gebruik op het einde van de zwangerschap kan ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene veroorzaken.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van reboxetine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - 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.
- Borstvoeding:
  - De overdracht van antidepressiva naar de zuigeling via moedermelk is over het algemeen beperkt. Het is raadzaam om het kind te monitoren op mogelijke effecten, zoals verstoorde slaap, sufheid, prikkelbaarheid.
  - De gegevens over gebruik van SSRI's tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend. Met paroxetine of sertraline is er veel ervaring en zijn de bloedspiegels bij de zuigeling heel laag.
  - De gegevens over gebruik van de tricyclische antidepressiva tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend. Met nortriptyline, imipramine en dosulepine is er het meeste ervaring opgedaan.
  - Duloxetine, mirtazapine, trazadon en venlafaxine: de gegevens over gebruik van deze producten tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend.
  - Agomelatine, esketamine, mianserine, MAO-inhibitoren, reboxetine, Sint-Janskruid en vortioxetine: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze producten tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij ouderen met depressieve symptomen dient men in de differentiaaldiagnose rekening te houden met somatische ziektebeelden, normale problemen van oudere leeftijd en dementie.[55]

- Volgende medicatie kan een depressief beeld geven als ongewenst effect: niet-selectieve bètablokkers met centrale werking (bv. propranolol), benzodiazepines en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, centraal werkende antihypertensiva (bv. methyldopa), flunarizine, systemische corticoïden, interferon-alfa, mefloquine en modafinil.[55]
- De aanbevolen niet-medicamenteuze aanpak van depressie bij ouderen is grotendeels dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Plaatsbepaling").[55]
- De arts zal telkens samen met de patiënt een (moeilijke) individuele afweging maken tussen de ernst van de depressie, de te verwachten baten van de opstart van een antidepressivum en de mogelijke ongewenste effecten van het antidepressivum.[55]
- De behandeling dient bij ouderen 6 tot 12 maanden na remissie gecontinueerd te worden.[55]
- Antidepressiva zijn in verband gebracht met een verhoogd valrisico bij ouderen.[48] [74] [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*]
- In de SKP's wordt meestal een gereduceerde dagdosis vermeld voor ouderen. Daarvoor wordt verwezen naar de SKP's.

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.*).
  - Belangrijkste serotoninerge antidepressiva:
    - de SSRI's, met inbegrip van dapoxetine;
    - duloxetine en venlafaxine;
    - clomipramine, imipramine;
    - vortioxetine;
    - moclobemide;
    - trazodon.
  - Andere antidepressiva waarvoor een risico van serotoninesyndroom is gesuggereerd, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt:
    - bupropion;
    - lithium;
    - mirtazapine;
    - amitriptyline, dosulepine, en nortriptyline;
- 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 metaboliet 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.
- Afbouw: [*zie Folia januari 2024* en e-learning *Afbouwen van antidepressiva*]
  - Onttrekkingsverschijnselen bij het stoppen van antidepressiva zijn vaak ernstig en kunnen meerdere maanden aanhouden.
  - 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.
  - Met fluoxetine kan sneller afgebouwd worden vanwege de lange halfwaardetijd.
- 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

10.3.1.1. Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Deze stoffen remmen selectief de presynaptische heropname van serotonine (de selectieve serotonine-heropnameremmers of SSRI's) of van noradrenaline (de selectieve noradrenaline-heropnameremmers).
- 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.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.
- Obsessief-compulsieve stoornis.
- Paniekstoornis (sommige SKP's).
- Post-traumatische stressstoornis (sommige SKP's).
- Sociale angststoornis (sommige SKP's).
- Veralgemeende angststoornis (sommige SKP's).
- Boulimia nervosa (sommige SKP's).

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3., rubriek "Interacties"*).
- Citalopram en escitalopram: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

- De website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.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, acathisie, parkinsonisme [*zie Folia april 2021*].
- 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 bij hoge doses of associëren met andere serotonerge geneesmiddelen (*zie Inl.6.2.4.*).
- Bloedingen vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa [*zie Folia april 2005*]; het risico op gastro-intestinale bloedingen neemt toe bij gelijktijdig gebruik van NSAID's [*zie Folia april 2024*].
- Risico van convulsies en epileptische aanvallen (*zie Inl.6.2.8.*).
- 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.**
- **Vooral 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***].**
- Mannen met kinderwens: SSRI's kunnen de spermakwaliteit negatief beïnvloeden [zie Folia mei 2024].

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van SSRI's zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken "Ongewenste effecten" en "Interacties"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Risico van vallen [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
  - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
  - Voorzichtigheid is geboden bij (een voorgeschiedenis van) geslotenhoekglaucoom gezien het mogelijk optreden van mydriasis.
  - Bij gebruik van diuretica (thiaziden, lisdiuretica): rekening houden met het risico van hyponatriëmie, wat kan leiden tot verwardheid en convulsies.
  - Sommige SSRI's vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
  - Paroxetine is sterk anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
  - Sommige SSRI's zijn sterke inhibitoren van CYP-iso-enzymen (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sertraline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
- Verhoogd risico van de extrapiramidale ongewenste effecten van antipsychotica.
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (*zie Inl.6.2.4.*).
- Paroxetine: ook verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect.
- Citalopram en escitalopram: ook verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- De SSRI's zijn substraten en inhibitoren van de CYP-iso-enzymen (*zie Tabel Ic. 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 en escitalopram zijn substraten van CYP2C19 en CYP2D6 en inhibitoren van CYP2D6; citalopram is daarenboven substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
  - Sertraline is een inhibitor van CYP2D6, en een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
  - Fluoxetine is een substraat van CYP2C9 en CYP2D6 en inhibitor van CYP2C19 en CYP2D6.
  - Fluvoxamine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 en inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.
  - Paroxetine is een substraat en inhibitor van CYP2D6, en een substraat van P-gp.

Bijzondere voorzorgen

- Bij leverinsufficiëntie is voor sommige SSRI's een dosisaanpassing aangewezen.
- Voorzichtigheid is geboden bij (een voorgeschiedenis van) geslotenhoekglaucoom gezien het mogelijk optreden van mydriasis.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (*zie Inl.6.2.8.*).
- Sommige SSRI's vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Citalopram en escitalopram: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij aanwezigheid van risicofactoren (*zie Inl.6.2.2.*).
- Bij gebruik van diuretica (thiaziden, lisdiuretica): rekening houden met het risico van hyponatriëmie, wat kan leiden tot verwardheid en convulsies.
- Risico van vallen bij ouderen [*zie e-learning Geneesmiddelen en valrisico*].
- Paroxetine is sterk anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de ziekte van Parkinson (extrapiramidale verschijnselen).

Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

10.3.1.2. Selectieve noradrenaline-heropnameremmers

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Reboxetine is een selectieve noradrenaline-heropnameremmer. Atomoxetine, eveneens een selectieve noradrenaline-heropnameremmer, wordt besproken in *10.4.*
- De werkzaamheid van reboxetine wordt sterk betwist.[75]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3.*, *rubriek "Interacties"*).

Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten"
- Reboxetine vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*)

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Reboxetine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

10.3.2. Niet-selectieve heropnameremmers

10.3.2.1. Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- 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 α_1-blokkerende eigenschappen. De meeste antidepressiva van deze groep hebben een tricyclische structuur.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.
- Amitriptyline: ook neuropathische pijn; profylaxe van migraine; profylaxe van chronische spanningshoofdpijn.
- Amitriptyline en imipramine: ook enuresis nocturna (maar zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Clomipramine: ook obsessief-compulsieve stoornis.

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 (*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.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek “Oudere patiënten”.
- De aanpak van neuropathische pijn bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten, *zie 8.1.* Rubriek “Plaatsbepaling”.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van TCA’s zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken “Ongewenste effecten” en “Interacties’), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van ongewenste effecten en interacties nagekeken worden.
  - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
  - Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect).
  - Dosulepine vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - TCA’s en aanverwanten zijn sterk anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van nortriptyline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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 is een substraat van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), en een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Clomipramine is een substraat van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. 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, CYP2C9 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Middelen met een potentieel obstiperend effect (waaronder opioïden, andere imipramine-derivaten, H_1-antihistaminica, diuretica, verapamil, diltiazem, amlodipine, ondansetron, moxonidine, clonidine): verhoging van het obstipatierisico.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (*zie Inl.6.2.8.*).
- Nortriptyline: voorzichtigheid geboden bij ernstige leverinsufficiëntie.
- Dosulepine vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
- Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect).
- TCA's en aanverwanten zijn sterk anticholinerg (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).

Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

10.3.2.2. Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's)

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- 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.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.
- Veralgemeende angststoornis.
- Duloxetine: ook diabetische perifere neuropathische pijn.
- Venlafaxine: ook sociale angststoornis, paniekstoornis.

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*].
- Extrapiramidale verschijnselen zoals acathisie.
- 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***].**

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- De aanpak van neuropathische pijn bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten, *zie 8.1.* Rubriek "Plaatsbepaling".

- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van SNRI's zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken "Ongewenste effecten" en "Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Controleer de bloeddruk voorafgaand aan en tijdens de behandeling bij gekende cardiovasculaire aandoeningen.
  - Wees voorzichtig bij geslotenhoekglaucoom gezien het mogelijk optreden van mydriasis.
  - Controleer het natrium voorafgaand aan de behandeling en vervolgens na 3 tot 4 weken, gezien risico op hyponatriëmie bij ouderen.
  - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
  - SNRI's vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van nortriptyline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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 van CYP2D6, CYP2C19 en CYP3A4, inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), en een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Controleer de bloeddruk voorafgaand aan en tijdens de behandeling bij gekende cardiovasculaire aandoeningen..
- Voorzichtigheid is geboden bij geslotenhoekglaucoom gezien het mogelijk optreden van mydriasis.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde kans op hyponatriëmie .
- SNRI's vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- SNRI's vragen bijzondere aandacht bij leverinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.3.*).

Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

10.3.2.3. Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Bupropion (syn. amfebutamon) inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine. Bupropion wordt (onder de specialiteitsnaam Zyban®) ook gebruikt bij rookstop (*zie 10.5.2.1.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

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 plotse ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 10.3. en 10.5.2.1.*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten en "Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Bupropion is een sterke inhibitor van CYP-iso-enzymen (zie *tabel Ic in Inl. 6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
  - Bupropion vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Bupropion kan de psychische effecten van alcohol versterken.
- Bupropion is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (*zie Inl.6.2.8.*) en bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.
- Bupropion vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).

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 niet meer gecommercialiseerd, maar kan magistraal worden voorgeschreven. Wegens de potentiële toxiciteit en kans op ernstige ongewenste effecten is de risico-batenverhouding goed af te wegen.[24] Moclobemide is niet meer gecommercialiseerd sinds december 2025.
- Moclobemide is een reversibele, selectieve remmer van MAO-A. Wegens de potentiële toxiciteit en kans op ernstige ongewenste effecten is de risico-batenverhouding goed af te wegen.[24]
- Sommige MAO-B-inhibitoren worden gebruikt bij de ziekte van Parkinson (*zie 10.6.5.*) en worden niet gebruikt als antidepressivum.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

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.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

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 zoals kaas en wijn, of van sympathicomimetica (met inbegrip van de centrale stimulantia, levodopa, nefopam), of bij algemene anesthesie.**

Bijzondere voorzorgen

- Moclobemide: de dosis moet verminderd worden bij leverinsufficiëntie.

10.3.4. Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- 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 α_2-receptoren. Trazodon is een antagonist ter hoogte van de serotoninereceptoren, en remt ook de heropname van serotonine. Mirtazapine is een antagonist ter hoogte van de presynaptische α_2-receptoren, en van de postsynaptische serotonine- en H_1-histaminereceptoren. Agomelatine is een agonist ter hoogte van de melatonine-receptoren en een antagonist ter hoogte van bepaalde serotoninereceptoren.
- De risico-batenverhouding voor agomelatine is onduidelijk: de doeltreffendheid is niet overtuigend bewezen en ernstige ongewenste effecten kunnen optreden [*zie Folia januari 2016*]. De Belgische richtlijn Depressie bij volwassenen raadt agomelatine af.[24]
- Trazodon wordt (meestal in lage doses) gebruikt bij slaapstoornissen omwille van de sederende eigenschappen. Slaapstoornissen worden niet als indicatie vermeld in de SKP. Over het veiligheidsprofiel als slaapmiddel is zeer weinig geweten. Volgens de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn is gebruik van dit middel bij slapeloosheid te vermijden.[24]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3.*, *rubriek "Interacties"*).
- Agomelatine: 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.*
- Hyperseksualiteit [*zie Folia juni 2024*].
- 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.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- Sommige antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Agomelatine is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Trazodon is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij leverinsufficiëntie is voor sommige antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren een dosisaanpassing aangewezen.
- Sommige antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- 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

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Vortioxetine moduleert de serotoninereceptoractiviteit en de activiteit van andere neurotransmitters (dopamine, noradrenaline) en remt de serotoninetransporter. Het heeft vooral een serotonerge activiteit.
- Er is geen evidentie voor de meerwaarde van vortioxetine ten opzichte van de andere antidepressiva. Rechtstreeks vergelijkend onderzoek met SSRI's is schaars en kon geen meerwaarde van vortioxetine

aantonen.[76] Langetermijnonderzoek ontbreekt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

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 bij hoge doses of associëren met andere serotonerge geneesmiddelen (*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.*
- **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap [***zie Folia mei 2020***].**

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
- Vortioxetine vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Vortioxetine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

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.*).

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

- Esketamine is de S-enantiomeer van het anestheticum ketamine. Beide producten worden in parenterale vorm gebruikt in de anesthesie (*zie 18.1.1.*). Daarnaast is esketamine ook gecommercialiseerd als neusspray voor lokale toediening.
- Esketamine neusspray heeft als indicaties vermeld in de SKP de behandeling van therapieresistente depressieve episoden of acute, kortdurende behandeling van een depressieve stoornis in een

psychiatrische noodsituatie; dit altijd in combinatie met een SSRI of een SNRI. Esketamine is werkzamer dan placebo bij therapieresistente depressie, maar de winst is beperkt.[77] Het is niet duidelijk hoe lang de behandeling moet voortgezet worden om blijvende remissie te bekomen. De hypothese dat esketamine suïcidaal gedrag zou verminderen, kon niet bevestigd worden in studies.[78] Ook ketamine IV wordt offlabel gebruikt bij therapieresistente depressies, maar de risico-batenverhouding is nog onduidelijk.[79]

- Langetermijnstudies bij patiënten zonder fysieke of psychiatrische risicofactoren hebben geen onverwachte ongewenste effecten aan het licht gebracht.[80 81]
- Vergelijkend onderzoek met andere medicatie is schaars. Een open-label studie bij patiënten met therapieresistente depressie vond meer kans op remissie met esketamine dan met quetiapine na 8 weken, maar geen van beide producten presteerde bijzonder goed op dit eindpunt.[82 83] Gezien de hoge kostprijs en het feit dat de behandeling onder medisch toezicht dient plaats te vinden vanwege de acute, soms ernstige ongewenste effecten, is de risico-batenverhouding van esketamine nog verder uit te klaren.[77]
- Esketamine is een "geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdovende middelen" (*zie Inl.2.11.8.*).

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

- Psychisch: zeer vaak: symptomen van dissociatie; vaak: angst, eufore stemming, verwarde toestand, derealisatie, prikkelbaarheid, hallucinaties, paniekaanval.
- Neurologisch: zeer vaak: duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie, hypoesthesie; vaak: paresthesie, sedatie, tremor, lethargie, dysartrie, aandachtsstoornis, troebel zicht. Meldingen van insult.
- Cardiovasculair: zeer vaak: verhoogde bloeddrukmeting; vaak: hypertensie, tachycardie. Soms: bradycardie, hypotensie.
- Gastro-intestinaal: zeer vaak: nausea, braken; vaak: hypo-esthesie oraal, droge mond.
- ORL: zeer vaak: vertigo; vaak: tinnitus, hyperacusis, nasale droogheid en neusongemak, keelirritatie.
- Urinewegaandoeningen: vaak: pollakisurie, dysurie, mictiedrang, nycturie.
- Risico van afhankelijkheid en misbruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van esketamine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In dierstudies werd neurotoxiciteit vastgesteld.
- Borstvoeding
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van esketamine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek 'Oudere patiënten'.
- Esketamine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

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, thyroïdhormonen, 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 Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Esketamine nasaal mag enkel 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.
- Personen met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of -afhankelijkheid kunnen een groter risico hebben op misbruik en oneigenlijk gebruik van esketamine. Controleer tijdens de behandeling op gedragingen of situaties van misbruik of oneigenlijk gebruik, waaronder 'drug seeking behaviour'.

10.3.7. Sint-janskruid

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Als werkingsmechanisme van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) worden inhibitie van de heropname van serotonine en in mindere mate inhibitie van de monoamineoxidasen gesuggereerd.
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) zou bij milde tot matige depressie even werkzaam zijn als SSRI's op korte termijn.[36] Het heeft globaal weinig ongewenste effecten, maar kan wel potentieel ernstige interacties induceren.[36] Er is geen evidentie voor de werkzaamheid bij ernstige depressie of op langere termijn.[84 85] De Belgische richtlijn *Depressie bij volwassenen* raadt gebruik bij ernstige depressie af wegens onduidelijkheid rond effectiviteit, werkzaam bestanddeel, dosering, ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen.[55]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie (niet bij majeure depressie).

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.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van Sint-janskruid zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten en "Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
  - Sint-janskruid is een inductor van CYP2C19 en CYP3A4 (zie *tabel Ic in Inl. 6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Sint-Janskruid wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Sint-janskruid is een inductor van CYP2C19 en CYP3A4 en een sterke inductor van 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].
- Risico van serotoninesyndroom (*voir Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking.

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

- 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 middelen met de beste risico-batenverhouding.[86] Voor lithium is er het meeste bewijs dat een onderhoudsbehandeling het aantal recidieven van manische episodes vermindert. Carbamazepine, olanzapine, ziprasidone, en haloperidol zijn tweede keuze vanwege hun ongewenste effecten.[86] Antipsychotica worden gebruikt bij ernstige manische episoden met motorische hyperactiviteit en psychotische symptomen. Lithium werkt traag in (2 tot 3 weken), zodat soms een antipsychoticum wordt geassocieerd om de acute fase te overbruggen [*zie Folia februari 2014*]. 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 [*zie Folia februari 2014*].[86]
- Bij een *depressieve episode* zijn lithium en bepaalde antipsychotica (alleen voor quetiapine als indicatie vermeld in de SKP) behandelopties [*zie Folia februari 2014*]. Een monotherapie met antidepressiva, vooral TCA's en SNRI's, kan bij een bipolaire stoornis een manische episode uitlokken.[87] Bij een ernstige depressieve episode kan een SSRI worden toegevoegd aan lithium of aan het antipsychoticum.[86]

- Vaak wordt een *chronische stemmingsregulerende behandeling* voorgesteld naast de behandeling van de acute episoden.[86] Enkel met lithium is een vermindering van het aantal suïcides bij patiënten met bipolaire stoornissen aangetoond.[88] Andere onderbouwde behandelopties voor de preventie van stemmingsepisodes 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.*).[86] Antidepressiva kunnen (hypo)manie veroorzaken indien niet gegeven in associatie met een stemmingsregulerend middel.[86 89]

10.3.8.1. Lithiumzouten

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.8.*
- De lithiumzouten worden hier geklasseerd bij de antidepressiva, maar worden meestal als stemmingsregulerende middelen omschreven.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bipolaire stoornis.

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 tot 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.**

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3*. Rubriek "Oudere patiënten".
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van lithium zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken "Ongewenste effecten" en "Interacties"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Lithium is een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Vooral bij starten van nieuwe geneesmidde-len of dosisverandering is aandacht voor de vele interacties belangrijk (*zie Inl.6.3.*).
  - Lithium vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Lithium wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

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

- Lithium is een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge (*zie Inl.6.2.*). Vooral bij starten van nieuwe geneesmiddelen of dosisverandering is aandacht voor de vele interacties belangrijk (*zie Inl.6.3.*).
- Lithium vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- 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 intermittente ziekte (bv. ernstige infectie of nierprobleem) moeten de lithiumplasmaconcentraties worden geëvalueerd.
- Minstens een zesmaandelijkse 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

10.4.1. Middelen bij ADHD

Plaatsbepaling

- Volgens het Zorgpad ADHD impliceren de ADHD-diagnose en het opstarten van een behandeling een specifieke evaluatie door een deskundige of een deskundigenteam.[90]
- Bij kinderen vanaf zes jaar met een *ernstige vorm* van ADHD, biedt starten met medicatie van bij het begin van de behandeling, in combinatie met psychosociale en opvoedingsinterventies, volgens het Zorgpad ADHD de beste kansen op succes.
- Bij kinderen onder zes jaar zijn er weinig gegevens over medicatie; het Zorgpad ADHD stelt dat medicatie niet aangewezen is in deze leeftijdsgroep.[90] Ook de indicatiestelling in de SKP's geldt enkel voor kinderen vanaf 6 jaar.
- Het nut van een vaak levenslange behandeling van ADHD bij volwassenen met geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn onvoldoende aangetoond zijn, kan in vraag gesteld worden.[91] Zeker ook vanwege het potentieel verslavend effect van de meeste middelen.
- Methylfenidaat (een indirect werkend sympathicomimeticum verwant met amfetamine) is het meest onderzocht bij kinderen en adolescenten met een formele diagnose van ADHD en er is de meeste ervaring mee.[92] Het is niet duidelijk bij welke subgroepen het voordeel het grootst is en de grootte van het effect is onzeker gezien de methodologische tekortkomingen van de studies [*zie Folia februari 2016*]. Methylfenidaat wordt ook (voor sommige specialiteiten offlabel) gebruikt bij volwassenen met ADHD, maar de risico-batenverhouding in die groep is niet altijd gunstig.[93] Sommige specialiteiten van methylfenidaat vermelden ook narcolepsie als indicatie in hun SKP (*zie 10.4.2.*).
- Atomoxetine (een selectieve noradrenaline-heropnameremmer) is geen psychostimulans en heeft in de SKP de indicatie ADHD bij kinderen en volwassenen.[94 95] Het effect van atomoxetine treedt pas na enkele weken in. In vergelijking met stimulantia is de werkzaamheid beperkter en het veiligheidsprofiel ongunstiger.[94]
- Lisdexamfetamine (een prodrug van dexamfetamine) is gecommercialiseerd voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder wanneer de respons op eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch onvoldoende wordt beschouwd. Het is volgens de SKP ook geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor ADHD bij volwassenen met reeds bestaande symptomen van ADHD in de kindertijd. Gezien de vele ongewenste effecten en de beperkte onderbouwing is de risico-batenverhouding twijfelachtig [*zie Folia mei 2022*]. Lisdexamfetamine staat vermeld bij de verdovende middelen en psychotrope stoffen.
- Dexamfetamine, een enantiomeer van amfetamine, is gecommercialiseerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor ADHD bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar, na falen van een behandeling met methylfenidaat. Het heeft een kortere werkingsduur dan lisdexamfetamine. De gegevens over de werkzaamheid bij kinderen zijn erg beperkt en de bewijskracht is erg laag. Net als voor lisdexamfetamine is de risico-batenverhouding twijfelachtig [*zie Folia oktober 2026*]. Dexamfetamine staat vermeld bij de verdovende middelen en psychotrope stoffen.
- Guanfacine (een α_2-receptoragonist) is geen psychostimulans en heeft als indicatie in de SKP de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar bij wie psychostimulantia onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden. Gezien de onzekerheid over de werkzaamheid en de vele ongewenste effecten is de risicobaten-verhouding twijfelachtig [*zie Folia februari 2017*].
- Langetermijngegevens over doeltreffendheid en veiligheid van deze geneesmiddelen blijven beperkt. Vergelijkend onderzoek tussen de verschillende medicamenteuze opties is zeer schaars.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Methylfenidaat: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar en (in sommige SKP's) volwassenen.

- Atomoxetine: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar en volwassenen.
- Guanfacine: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar, bij falen of niet goed verdragen van stimulantia.
- Lisdexamfetamine: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar bij falen van methylfenidaat; ADHD bij volwassenen.
- Dexamfetamine: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar bij falen van methylfenidaat.

Contra-indicaties

- Methylfenidaat: (antecedenten van) cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, ernstige depressie, suïcidale neigingen, anorectische stoornissen, psychose of bipolaire stoornissen, hyperthyreoïdie, glaucoom, (antecedenten van) feochromocytoom.
- Atomoxetine: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, glaucoom, (antecedenten van) feochromocytoom.
- Guanfacine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Lisdexamfetamine en dexamfetamine: matige tot ernstige hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen, gelijktijdige behandeling met IMAO, hyperthyreoïdie, glaucoom, geagiteerde gemoedstoestanden, feochromocytoom.
- Dexamfetamine: ook ernstige depressie, anorexie, suïcidale ideatie, hyperexcitabiliteit, psychotische of bipolaire stoornis, psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis, syndroom van Gilles de la Touret of gelijksoortige dystonieën, porfyrie, voorgeschiedenis van middelenmisbruik (drugs of alcohol).

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 bij langdurige behandeling, met een beperkte impact 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 de 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 en dexamfetamine: ook verminderde eetlust en gewichtsverlies, slapeloosheid, duizeligheid, tachycardie, gastro-intestinale stoornissen,hyperactiviteit, abnormaal gedrag (agressie, opwinding, angst, depressie, prikkelbaarheid), verhoogde bloeddruk, palpitaties, aritmie, dyskinesie, koorts, rash, groeivertraging bij kinderen bij langdurige behandeling. Zelden: suïcidaal gedrag. Gevallen van plotse dood zijn beschreven.
- Lisdexamfetamine: ook slaperigheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - **Amfetaminen (methylfenidaat, (lis)dexamfetamine)**: een licht verhoogd risico op hartafwijkingen is niet uit te sluiten. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Gegevens bij recreatieve gebruiksters van amfetamine tonen signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en een effect op de groei en geboortegewicht.
  - Voor **atomoxetine** en **guanfacine** zijn de gegevens te schaars om een uitspraak te doen over de eventuele risico's.

- **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 **atomoxetine** en **guanfacine** zijn de gegevens te schaars om een uitspraak te doen over de eventuele risico's.

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: overdreven sedatie bij associëren met alcohol; risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt.
- Guanfacine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*); overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of alcohol; guanfacine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Lisdexamfetamine en dexamfetamine: er zijn talrijke interacties, vooral: risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking; versterken van de analgetische effecten van opioïden; verminderen van het antihypertensieve effect van antihypertensiva (met risico op ernstige hypertensie bij associëren met bèta-blokkers); verhoogd risico van cardiovasculaire ongewenste effecten bij associëren met tricyclische antidepressiva; gewijzigde eliminatie bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen; verergeren van de centrale effecten door alcohol.
- Atomoxetine is een substraat van CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

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.
- Guanfacine: voorzichtig bij patiënten met antecedenten van hypotensie, bradycardie, syncope of cardiovasculair lijden
- Lisdexamfetamine en dexamfetamine: risico van misbruik, verkeerd gebruik, verslaving, of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutische doeleinden.
- Lisdexamfetamine: dosisreductie bij ernstige nierinsufficiëntie.
- Methylfenidaat: best niet 's avonds toedienen. Risico van misbruik, verkeerd gebruik, verslaving, of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutische doeleinden.
- Atomoxetine: voorzichtig bij leverlijden en bij trage metaboliseerders.

10.4.2. Middelen bij narcolepsie

Plaatsbepaling

- De behandeling van narcolepsie mag volgens de SKP enkel opgestart te worden door een specialist in slaapstoornissen. Methylfenidaat, modafinil en pitolisant hebben een gunstig effect op de slaperigheid en de alertheid overdag.[96] De meeste specialiteiten met methylfenidaat vermelden narcolepsie niet als indicatie in de SKP (*zie 10.4.1.*).
- Oxybaat heeft complexe farmacologische eigenschappen en wordt enkel gebruikt bij narcolepsie met kataplexie; het verbetert de slaap's nachts.[96]
- De beschikbare gegevens laten niet toe de werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen

onderling te vergelijken.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Methylfenidaat: narcolepsie (in sommige SKP's).
- Modafinil: narcolepsie met of zonder kataplexie (volwassenen).
- Oxybaat: narcolepsie met kataplexie (volwassenen en (in sommige SKP's) kinderen vanaf 7 jaar).
- Pitolisant: narcolepsie met of zonder kataplexie (volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar).

Contra-indicaties

- Methylfenidaat: (antecedenten van) cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, ernstige depressie, suïcidale neigingen, anorectische stoornissen, psychose of bipolaire stoornissen, hyperthyreoïdie, glaucoom, (antecedenten van) feochromocytoom.
- Modafinil: zwangerschap (zie rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding'), matige tot ernstige hypertensie, aritmieën.
- Oxybaat: ernstige depressie; behandeling met opiaten of barbituraten.
- 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.
- Methylfenidaat:
  - Ook frequent slapeloosheid; groeivertraging bij langdurige behandeling, met een beperkte impact op de uiteindelijke lengte [*zie Folia juli 2017*].
  - Meldingen van (verergering van) tics en gilles-de-la-tourette syndroom.
  - Palpitaties, verhoging van de bloeddruk, priapisme (zelden) [*zie Folia oktober 2021*]. Ook mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij chronisch gebruik, maar de gegevens zijn geruststellend mits in acht nemen van de contra-indicaties [*zie Folia november 2016*].
- Modafinil: ook slapeloosheid, meldingen van Stevens-Johnsonsyndroom.
- 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 slapeloosheid, nausea en braken, slaapstoornissen, depressie, gewichtstoename; zelden: verlenging van het QT-interval.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap.
  - Methylfenidaat: een licht verhoogd risico op hartafwijkingen is niet uit te sluiten. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Gegevens bij recreatieve gebruiksters van amfetamines tonen signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en een effect op de groei en geboortegewicht.
  - Modafinil wordt afgeraden tijdens de zwangerschap: er is mogelijk een verhoogd risico van congenitale (hart)afwijkingen en groeivertraging. De gegevens zijn echter beperkt en tegenstrijdig.
  - Oxybaat en pitolisant: 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).
  - Bij gebruik van oxybaat rond de bevalling kan bij de pasgeborene slaperigheid optreden.
- Borstvoeding
  - Modafinil, oxybaat en pitolisant: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van

gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Bij gebruik van oxybaat tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden van sufheid bij het kind.

Interacties

- 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.*); overdreven sedatie bij associëren met alcohol.
- Modafinil is een 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].
- Oxybaat: overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of met alcohol.
- Pitolisant: mogelijk verminderde werkzaamheid door geneesmiddelen met antihistaminerge eigenschappen zoals de tricyclische antidepressiva en de H_1-antihistaminica; verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*); pitolisant is een substraat en inductor van CYP3A4, en een 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. Risico van misbruik, verkeerd gebruik, verslaving, of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutische doeleinden.
- Atomoxetine: voorzichtig bij leverlijden en bij trage metaboliseerders.
- Oxybaat: hoog risico van misbruik.

10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid

In dit hoofdstuk worden besproken:
- Middelen bij alcoholafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in alcoholgebruik)
- Middelen bij nicotineafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in tabaksgebruik)
- Middelen bij opioïdafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in het gebruik van een opioïde)

10.5.1. Middelen bij alcoholafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in alcoholgebruik)

Plaatsbepaling

- Alcoholonttrekking
  - Bij plots stoppen van de alcoholinname kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden.[97]
  - Milde tot matig ernstige onttrekkingsverschijnselen verdwijnen vaak spontaan, zonder nood aan medicamenteuze behandeling.[98] Sommige bronnen stellen voor om een vragenlijst te gebruiken, die kan helpen bij de beslissing om al dan niet medicatie toe te dienen in functie van de symptomen [*zie Folia maart 2016*].[98]
  - Benzodiazepines (*zie 10.1.1.*) verminderen het risico van delirium tremens en voorkomen convulsies.[98] Diazepam en clorazepaat (beiden langwerkende benzodiazepines) hebben als indicatie in de SKP

preventie of behandeling van het ontwenningssyndroom; voor de andere benzodiazepines wordt deze indicatie niet vermeld in de SKP. Een aantal richtlijnen stellen dat een korterwerkend benzodiazepine (vaak lorazepam, op basis van grootste gebruikservaring) een veiligere keuze is, zeker bij patiënten met leverfalen of delirium.[99 98]

- De anti-epileptica carbamazepine (*zie 10.7.2.1.*) of gabapentine (*zie 10.7.2.2.*) worden soms, offlabel, gebruikt als alternatief voor benzodiazepines (wanneer deze laatste niet verdragen worden of onbeschikbaar zijn). Ze zijn mogelijk even werkzaam als benzodiazepines, maar de evidentie is beperkt.[98 100]
- Antipsychotica worden soms gebruikt wanneer benzodiazepines onvoldoende werkzaam blijken. De evidentie hiervoor is beperkt. Dit geldt ook voor tiapride, een antipsychoticum van de klasse van de benzamides (*zie 10.2.3.*), dat als enige antipsychoticum korte-termijnbehandeling van toestanden van agitatie en agressiviteit gedurende alcoholontwenning als indicatie heeft in de SKP.[98 52]
- Thiamine (vitamine B_1) heeft als indicatie in de SKP de preventie en behandeling van encefalopathie van Wernicke (*zie 14.2.2.1.*). Toediening van thiamine moet worden overwogen bij alcoholonttrekking.[98]

- Terugvalpreventie
  - Onder terugvalpreventie wordt verstaan: interventies om abstinentie of verminderd alcoholgebruik te behouden en het risico op terugval te beperken.
  - Psychosociale interventies zijn de hoeksteen in de terugvalpreventie. Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats, en hebben enkel zin wanneer gecombineerd met een psychosociale aanpak.[98]
  - Acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon hebben als indicatie in de SKP de behandeling van bepaalde aspecten van alcoholafhankelijkheid. Baclofen, gabapentine en topiramaat worden ook gebruikt, zij het offlabel.[98 101] In een recente systematische review worden acamprosaat en naltrexon voorgesteld als eerstelijnsbehandeling om het alcoholgebruik te verminderen.[102] De associatie van acamprosaat met naltrexon verhoogt de werkzaamheid niet.[103]
    - Acamprosaat, een geneesmiddel dat werkt op de GABA- en NMDA-receptoren, heeft een bescheiden effect bij het behoud van alcoholabstinentie en het behoud van een gecontroleerd alcoholgebruik.
    - De risico-baten balans van de opioïdreceptorantagonisten en het verwante nalmefeen is onduidelijk; hun werkzaamheid is eerder bescheiden, maar ze hebben wel heel wat ongewenste effecten.
      - Naltrexon, ook gebruikt bij opioïdafhankelijkheid (*zie 10.5.3.*), heeft een bescheiden effect op het behoud van alcoholabstinentie.[104]
      - Nalmefeen werd enkel onderzocht om het alcoholgebruik bij niet-abstinente patiënten te helpen verminderen. Het heeft een bescheiden effect op het aantal dagen met hoog alcoholgebruik [*zie Folia juni 2014*].[105]
    - 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 volledige abstinentie als doel. Het veroorzaakt bij gelijktijdig alcoholgebruik een onaangename reactie met braken, hoofdpijn, versnelde hartslag, benauwdheid, hevige transpiratie en rood aanlopen. 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.
    - Baclofen (een GABA-analoog, *zie 10.8.*) wordt offlabel gebruikt. Het gebruik in het kader van alcoholabstinentie en het behoud ervan is controversieel. De risico-batenverhouding is ongunstig bij een dosis hoger dan 80mg/dag.[106]
    - Gabapentine (een anti-epilepticum, *zie 10.7.2.2.*) wordt offlabel gebruikt bij terugvalpreventie. Mensen met onttrekkingsverschijnselen lijken beter te reageren op gabapentine.[104] De doeltreffendheid van dit middel is nog onvoldoende bewezen. Gabapentine kan tot

afhankelijkheid leiden (*zie Folia februari 2020*).

- Topiramaat (een anti-epilepticum, *zie 10.7.1.4.*) wordt offlabel gebruikt bij alcoholafhankelijkheid. Het is effectief gebleken in het initiëren van abstinentie (bij personen die nog actief alcohol gebruiken).[104] 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 ondersteuning van de alcoholabstinentie.

Contra-indicaties

- Acamprosaat: nierinsufficiëntie (SKP).
- Disulfiram: hartfalen, coronairlijden, hypertensie, (antecedenten van) cerebrovasculair accident; psychosen, ernstige persoonlijkheidsstoornissen, suïcidesrisico; leverinsufficiëntie (SKP).
- Nalmefeen en naltrexon: gelijktijdige behandeling met narcotische analgetica, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon worden op de website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" 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 disulfiraminname 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 alcoholspectrumstoornissen).
  - 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 alcoholsyndroom, als de zwangere gedurende de behandeling toch alcohol gebruikt.**
- **Borstvoeding:**
  - Bij een alcoholafhankelijkheid 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.

- Nalmefeen en naltrexon: bij associëren met opioïden, onttrekkingsverschijnselen én verlies van het analgetisch effect van het opioïd.

10.5.2. Middelen bij nicotineafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in tabaksgebruik)

Plaatsbepaling

- In de grote meerderheid van de studies waren de deelnemers rokers (> 20 sigaretten/dag) die gemotiveerd waren om te stoppen en ook gedragsmatige begeleiding kregen.[107 108]
- De Belgische richtlijn "*Stoppen met roken*" beveelt aan om medicamenteuze interventies alleen op te starten als onderdeel van een rookstopplan in combinatie met niet-medicamenteuze interventies en ondersteuning.[109]
- Bij patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken, geeft het afbouwen van sigarettengebruik voorafgaand aan de geplande stopdatum geen hogere slaagkans dan abrupt stoppen.[110] De Belgische richtlijn "*Stoppen met roken*" beveelt aan om minderen met roken alleen te overwegen in het kader van de afbouw tot volledige onthouding, met een duidelijk geplande stopdatum bij rokers die deze methode verkiezen, bij wie eerdere stoppogingen onsuccesvol waren en die voldoende geïnformeerd zijn over de bijkomende risico's.[109]
- De Belgische richtlijn "*Stoppen met roken*" beveelt aan om nicotinesubstitutietherapie of rookstopmedicatie te overwegen als evenwaardige opties en als onderdeel van een rookstopplan.[109]
- Nicotinesubstitutietherapie heeft als indicatie in de SKP behandeling van tabaksverslaving, met als doel verminderen of stoppen met roken. Nicotinevervangende middelen zijn bewezen werkzaam bij rookstop en hun veiligheidsprofiel is gunstig. Het combineren van twee vormen van nicotinesubstitutie (de langwerkende patch met een kortwerkende vorm zoals kauwgom, zuigtabletten of spray) heeft een betere werkzaamheid dan een enkele vorm.[109 111 108]
- Geneesmiddelen die geen nicotine bevatten en waarvoor rookstop vermeld wordt als indicatie in de SKP zijn bupropion, cytisinicline en varenicline.
- Bupropion inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine. Het is ook beschikbaar als antidepressivum (*zie 10.3.2.3.*). Bupropion is minder werkzaam dan varenicline voor rookstop. Het lijkt even werkzaam als een enkele vorm van nicotinesubstitutie, maar minder werkzaam dan de combinatie van twee vormen van nicotinesubstitutie.[109 112 108]
- Cytisinicline (synoniem cytisine) is een plantaardig alkaloïde en een partiële agonist van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren. De werkzaamheid van cytisinicline lijkt vergelijkbaar met die van varenicline.[109 113] Beperkte gegevens tonen een betere werkzaamheid met cytisinicline dan met nicotinesubstitutie in monotherapie [*zie Folia december 2025*].[113]
- Varenicline is een partiële agonist van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren. De werkzaamheid van varenicline is groter dan die van bupropion of een nicotinesubstitutietherapie[108 114] en lijkt vergelijkbaar met die van cytisinicline.[113 109]
- Het tricyclisch antidepressivum nortriptyline (*zie 10.3.2.1.*) wordt soms offlabel gebruikt als rookstopmiddel. Er is beperkte evidentie dat het werkzamer is dan placebo, maar minder werkzaam dan bupropion[109 108]
- De Belgische richtlijn "*Stoppen met roken*" geeft als (zwakke) aanbeveling de voorkeur aan varenicline als eerste keuze, bupropion als tweede keuze, nortriptyline als derde keuze en cytisine als vierde keuze). Dit rekening houdend met de kenmerken, de contra-indicaties en voorkeuren van de patiënt.[109]
- De combinatie van bupropion of nortriptyline met nicotinesubstitutie is niet werkzamer dan enkel nicotinesubstitutie.[109 112] De combinatie van varenicline met nicotinesubstitutie is niet werkzamer dan enkel varenicline.[109]
- De plaats van e-sigaretten bij de aanpak van nicotine-afhankelijkheid is controversieel. Er is evidentie dat overschakelen naar nicotine bevattende e-sigaretten werkzaam is om rookstop te bekomen (ten opzichte

van placebo en ten opzichte van nicotinesubstitutie).[115] [108] Er is echter onvoldoende onderzoek naar hoeveel patiënten daarna ook het gebruik van nicotine bevattende e-sigaretten stoppen. In de studies worden e-sigaretten met gekende, gereguleerde samenstelling gebruikt.[115] Dergelijke e-sigaretten, specifiek voor afbouw van roken of rookstop, zijn in België niet beschikbaar. De samenstelling en het nicotinegehalte van e-sigaretten zijn vaak moeilijk te achterhalen. De aanbeveling in de Belgische richtlijn *"Stoppen met roken"* luidt als volgt: "Beveel het gebruik van e-sigaretten niet aan. Men kan het gebruik overwegen bij een minderheid van patiënten of doelgroepen, in specifieke omstandigheden en onder bepaalde voorwaarden."[109]

- Over de plaats van rookstopmiddelen bij het stoppen met vapen is momenteel nog onvoldoende onderzoek gedaan.[116]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Roken tijdens de zwangerschap heeft nadelige gevolgen op het verloop van de zwangerschap en voor het ongeboren kind.
  - Niet-medicamenteuze maatregelen voor rookstop verdienen zeker de voorkeur tijdens de zwangerschap, maar gezien het belang van rookstop kunnen ook medicamenteuze opties gebruikt worden tijdens de zwangerschap.
  - Nicotinesubstitutie: hoewel de effecten van nicotine op het ongeboren kind grotendeels onbekend zijn, beschouwen de meeste van onze bronnen nicotinevervangende middelen als een veilige optie wanneer een medicamenteuze aanpak aangewezen blijkt. Om hoge nicotineconcentraties in het bloed te vermijden, wordt afgeraden nicotinesubstitutie te gebruiken bij vrouwen die nog roken, en wordt aangeraden een afbouwschema te volgen en, bij gebruik van pleisters, deze 's nachts te verwijderen.
  - Bupropion: de gegevens over gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn eerder geruststellend. Bupropion lijkt niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op ernstige afwijkingen, maar er blijft discussie bestaan over een mogelijk licht verhoogd risico op cardiale afwijkingen; de gegevens zijn niet eenduidig. Gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen bij de baby.
  - Cytisinicline: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van cytisinicline tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - 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).
  - Nortriptyline: de gegevens over gebruik (voornamelijk als antidepressivum) tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn geruststellend; gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen bij de baby.
  - Door e-sigaretten te gebruiken in plaats van gewone sigaretten, kan blootstelling aan teer en koolmonoxide voorkomen worden. De samenstelling van e-sigaretten is echter vaak onduidelijk: ze kunnen hoge dosissen nicotine bevatten en ook tal van andere potentieel toxische stoffen waarvan het effect op de gezondheid van moeder en ongeboren kind nog onvoldoende gekend is. Gebruik van de e-sigaret tijdens zwangerschap wordt daarom in de meeste bronnen afgeraden.
- Borstvoeding:
  - Nicotine gaat over in de moedermelk. De effecten van nicotine op de zuigeling zijn onvoldoende gekend. Bij gebruik van pleisters wordt aangeraden pleisters met een lage dosis te gebruiken en deze 's nachts te verwijderen. Bij gebruik van nicotine bevattende kauwgom, tabletten of spray kunnen hoge piekspiegels ontstaan; deze producten worden best ingenomen vlak na een voeding en borstvoeding wordt beter niet gegeven gedurende 2 tot 3 uur na inname.
  - Bupropion: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bupropion tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). De

hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag.
- Cytisinicline: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van cytisinicline tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Varenicline: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van varenicline tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Met nortriptyline is ruime ervaring opgedaan tijdens de periode van borstvoeding (voornamelijk als antidepressivum). De gegevens over het gebruik ervan tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend.
- E-sigaretten: net zoals tijdens de zwangerschap wordt het gebruik van e-sigaretten tijdens de periode van borstvoeding niet aangeraden wegens gebrek aan gegevens over samenstelling en gebruiksveiligheid.

Bijzondere voorzorgen

- Als een patiënt stopt met roken, valt het CYP1A2-inducerend effect van sigarettenrook weg. Hierdoor kan de plasmaconcentratie van CYP1A2 substraten stijgen (bv. theofylline en warfarine zie *Tabel Ic in Inl.6.3.*).

10.5.2.1. Bupropion

Bupropion (syn. amfebutamon) is beschikbaar als geneesmiddel voor gebruik bij rookstop en als antidepressivum (*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

Synthese van de SKP:
- Antecedenten van convulsies.
- Voorgeschiedenis van boulimie of anorexia nervosa.
- Tumor van het centrale zenuwstelsel.
- Acute ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Voorgeschiedenis van bipolaire stoornis (verhoogd risico van manie).
- Gebruik van een ander geneesmiddel dat bupropion bevat.
- Gelijktijdig gebruik van een MAO-inhibitor (voor meer informatie, zie rubriek *'Interacties'*).
- Ernstig leverlijden.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.

Ongewenste effecten

- Slapeloosheid, angst.
- Koorts.
- Gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen, monddroogte.
- Hoofdpijn, duizeligheid, tremor.
- Rash.
- Depressie (mogelijk in verband met nicotine-ontwenning).
- Meldingen van ernstige allergische reacties (waaronder angio-oedeem), hypertensie, convulsies (dosisafhankelijk).

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn eerder

geruststellend. Bupropion lijkt niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op ernstige afwijkingen, maar er blijft discussie bestaan over een mogelijk licht verhoogd risico op cardiale afwijkingen; de gegevens zijn niet eenduidig. Gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen 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.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico op convulsies (hoofdletsel in de anamnese, alcoholmisbruik).
- Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire aandoeningen.
- Voorzichtigheid is geboden bij psychiatrische aandoeningen (mogelijk in verband met nicotine-ontwenning).

Toediening en posologie

- De behandeling wordt gestart terwijl de patiënt nog rookt, en het roken wordt gestopt binnen de eerste twee weken van behandeling, bij voorkeur 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.

10.5.2.2. Cytisinicline (cytisine)

Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*
- Cytisinicline of cytisine is een plantaardig alkaloïde, een partiële agonist van de nicotinerge acetylcholinereceptoren van het subtype α4β2.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

Contra-indicaties

Synthese van de SKP:
- Instabiele angor of een recent myocardinfarct.
- Significante aritmie.
- Recente beroerte.
- Zwangerschap en borstvoeding (maar voor meer informatie over zwangerschap en borstvoeding: zie rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding').
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.

Ongewenste effecten

- Verhoogde eetlust en gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Neuropsychische stoornissen, waaronder slapeloosheid en abnormale dromen.
- Tachycardie, arteriële hypertensie.
- Huiduitslag, spierpijn, vermoeidheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, wel vermeld als contra-indicatie in de SKP).

Interacties

- De SKP raadt gelijktijdig gebruik van tuberculostatica af.
- Wegens het gebrek aan gegevens raadt de SKP aan om een extra barrièremethode te gebruiken bij gelijktijdig gebruik van systemische hormonale anticonceptie en cytisinicline.
- Het gebruik van cytisine kan leiden tot verergerde bijwerkingen van nicotinegebruik als gelijktijdig nicotinebevattende middelen gebruikt worden.

Oudere patiënten

- De SKP raadt gebruik af bij personen ouder dan 65 jaar.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij ischemische hartziekten, hartfalen, atherosclerose, maag- en darmulcera, hyperthyroïdie, diabetes en onderliggende psychiatrische aandoeningen (zoals depressie en schizofrenie).

Toediening en posologie

- De behandelingsduur bedraagt 25 dagen
- Er moet uiterlijk op de 5e dag gestopt worden met roken.
- Als de stoppoging mislukt, moet de behandeling worden stopgezet en eventueel worden voortgezet na 2-3 maanden.

10.5.2.3. Nicotinesubstitutie

Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

Contra-indicaties

Synthese van de SKP:

- Recente of instabiele cardiovasculaire problemen (sommige SKP's).
- Niet-rokers of occasionele rokers.
- Kinderen (sommige SKP's).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.

Ongewenste effecten

- Duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen, vooral bij overdosering.
- Nausea.
- Irritatie ter hoogte van de toedieningsplaats (mucosa, huid).

- Hik bij oraal gebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.5.2.*

Bijzondere voorzorgen

- 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.
- De pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Ze moeten in de te onderzoeken zone verwijderd worden bij MRI omwille van risico van brandwonden.
- Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire of psychiatrische aandoeningen, longaandoeningen of diabetes.

Posologie

- Voor de dosering van de verschillende preparaten wordt verwezen naar de SKP.

10.5.2.4. Varenicline

Varenicline is een partiële agonist ter hoogte van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren.

Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

Contra-indicaties

Synthese van de SKP:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.

Ongewenste effecten

- Nausea, gastro-intestinale stoornissen, veranderingen in eetlust.
- Duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, abnormale dromen.
- Spier- en gewrichtspijn.
- Zelden: ernstige huidreacties, angio-oedeem.
- 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).
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico op convulsies.
- Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire of psychiatrische aandoeningen.

Interacties

- Varenicline kan de verschillende psychische effecten van alcohol versterken.
- Het gebruik van varenicline kan leiden tot verergerde bijwerkingen van nicotinegebruik als gelijktijdig nicotinebevattende middelen gebruikt worden.

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 ter ondersteuning verlengd worden met 12 weken bij patiënten die reeds succesvol gestopt zijn.

10.5.3. Middelen bij opioïdafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in het gebruik van een opioïde)

Plaatsbepaling

- Ontwenningstherapie:
  - Stoppen of afbouwen van opioïdgebruik gaat gepaard met ernstige ontwenningsverschijnselen. Deze kunnen min of meer opgevangen worden met medicatie (benzodiazepines, antipsychotica, antidepressiva).
  - Meestal is het niet mogelijk om het opioïdgebruik zomaar plots te stoppen en wordt er gekozen voor substitutiebehandeling.
  - Wanneer ontwenningstherapie alleen niet gevolgd wordt door een langdurige multidisciplinaire onderhoudsbehandeling is de kans op herval groot.[117]
- Substitutiebehandeling
  - Substitutiebehandeling bestaat erin het illegale opioïdgebruik te vervangen door gecontroleerd gebruik van methadon (als magistrale bereiding in België, zie rubriek "dosering methadon") of buprenorfine (sublinguaal, al dan niet in associatie met naloxon of subcutaan in depotpreparaat). Het monopreparaat van buprenorfine sublinguaal met als indicatie substitutiebehandeling bij opioïdafhankelijkheid is niet meer gecommercialiseerd sinds januari 2026. Het doel van substitutiebehandeling is de zucht (*craving*) naar opioïden (bv. heroïne) te verminderen en de re-integratie van de persoon met opioïdafhankelijkheid in de maatschappij te bevorderen.[117] Substitutie dient te gebeuren onder de supervisie van personen die specifieke deskundigheid hebben in de problematiek van toxicomanie.[117] Na stabilisatie kan geprobeerd worden deze behandeling af te bouwen, maar bij een aantal patiënten kan het nodig blijken deze langdurig of zelfs levenslang voort te zetten.
  - Bij de vaste associatie buprenorfine + naloxon wordt buprenorfine sublinguaal geresorbeerd en naloxon vooral peroraal. Naloxon bereikt de algemene circulatie niet ten gevolge van het eerstepassage-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 onttrekkingsverschijnselen veroorzaken, doordat het eerstepassage-effect wordt omzeild.[117]
- Psychosociale interventies in combinatie met de medicamenteuze behandeling vormen de hoeksteen in de terugvalpreventie.[118] Een langdurige medicamenteuze behandeling verdient de voorkeur om terugval te voorkomen.[119]
- Naltrexon, een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren, kan in de gespecialiseerde hulpverlening aangewezen zijn bij opioïdafhankelijkheid na de initiële desintoxicatiefase, ter stabilisatie van de toestand.[120] Het heeft ook als indicatie terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid (*zie 10.5.1.*). De associatie naltrexon + bupropion heeft als indicatie de behandeling van obesitas, in combinatie met leefstijlaanpassing (*zie 5.2.4.*).

- Bij acute overdosering met opioïden wordt naloxon gebruikt (*zie 20.1.1.8.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Buprenorfine en de associatie buprenorfine + naloxon: 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, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP). De website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" beoordeelt naltrexon als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose.

Ongewenste effecten

- Methadon:
  - Deze van de opioïden (*zie 8.3.*) met vooral constipatie, nausea, sedatie, afhankelijkheid en respiratoire depressie (ernstiger met methadon dan met buprenorfine).
  - **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.*.
  - Overdosering die soms fataal kan zijn.
- Buprenorfine:
  - Deze van de opioïden (*zie 8.3.*) met vooral constipatie, nausea, sedatie, afhankelijkheid en respiratoire depressie (ernstiger met methadon dan met buprenorfine).
  - Uitlokken van onttrekkingsverschijnselen bij toedienen van een partiële agonist (buprenorfine) terwijl de zuivere agonist (heroïne, methadon) nog niet uitgewerkt is.
  - Zelden overgevoeligheidssreacties, gaande tot angio-oedeem en anafylaxie.
  - Met het subcutane 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.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Chronisch gebruik van opioïden door de moeder geeft een risico van respiratoire depressie en onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene. 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*]. Er is een risico van aangeboren afwijkingen met methadon en buprenorfine.
  - 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, onvoldoende gewichstoename 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 onttrekkingsverschijnselen 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 P-gp (*zie 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.
- Buprenorfine sublinguaal en methadon siroop: kindveilige verpakking.

10.6. Antiparkinsonmiddelen

Plaatsbepaling

- Bij tekens van parkinsonisme is het belangrijk een onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson en atypisch parkinsonisme, aangezien de therapie en het verloop verschillend zijn.[121] Ook geneesmiddelen kunnen bewegingsstoornissen uitlokken: bijvoorbeeld antipsychotica, anti-epileptica (vooral valproaat), metoclopramide, cinnarizine, lithium, antidepressiva en amiodaron [*zie Folia april 2021*].
- De beschikbare antiparkinsonmiddelen hebben een effect op de symptomen en kunnen de levenskwaliteit van de patiënten verbeteren.[122] Geen enkel middel beïnvloedt het onderliggende neurodegeneratieve proces.[123]
- Behandeling van motorische symptomen:
  - 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).[122]
  - De huidige gegevens ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling. Levodopa is werkzamer dan dopamine-agonisten en MAO-inhibitoren, werkt sneller dan de dopamine-agonisten en geeft minder therapie-uitval wegens ongewenste effecten dan de MAO-inhibitoren.[124] Op langere termijn treden vaker dyskinesieën op met levodopa dan met dopamine-agonisten, zeker bij jongere patiënten. Daarom wordt bij patiënten jonger dan 60 jaar soms gekozen voor een “levodopa-sparende” behandeling (met dopamine-agonisten of MAO-inhibitoren). Maar in de richtlijnen verschuift deze leeftijdsgrens verschuift en tegenwoordig wordt levodopa vaker ook ingezet bij jongere patiënten, zeker bij belangrijke klachten. In de NHG-richtlijn wordt levodopa-sparende behandeling nog voorgesteld bij patiënten jonger dan 40 jaar.[123] De keuze van de startbehandeling beïnvloedt de resultaten op lange termijn niet en zal afhangen van de klinische toestand van de patiënt.[124]
  - Er is sterke evidentie over het gebruik van levodopa en dopamine-agonisten bij motorische symptomen, in alle stadia van de ziekte.[122]
  - 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.[122] De plaats van deze add-on-behandelingen ten opzichte van elkaar is niet duidelijk bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkend onderzoek.[125]

- Het gebruik van preparaten met levodopa met verlengde afgifte vertraagt het ontstaan van motorische complicaties niet. Ze hebben een onvoorspelbare farmacokinetiek. Ze kunnen 's avonds gebruikt worden om nachtelijke akinesie te voorkomen.
- Levodopa als inhalatiepoeder wordt gebruikt voor de behandeling van episodische motorische fluctuaties tijdens zogenaamde 'off'-episodes bij patiënten met de ziekte van Parkinson die worden behandeld met een combinatie van levodopa en een dopa-decarboxylaseremmer.[126]
- Apomorfine subcutaan of levodopa (+ carbidopa) toegediend als gel via een duodenale sonde, zijn nuttig bij 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. Het positief effect op de tremoren moet afgewogen worden tegen de negatieve effecten op de cognitie en andere ongewenste effecten[122] , zeker bij oudere patiënten.
- Amantadine wordt gebruikt bij de behandeling van levodopa-geïnduceerde dyskinesieën.[122] Het is niet meer beschikbaar in België, maar het kan worden ingevoerd vanuit de ons omringende landen (*zie Inl.2.11.15.*). De risico-batenverhouding van amantadine is ongunstig bij ouderen wegens de ongewenste effecten, waaronder hallucinaties, agitatie en psychose.[122 127]

- Behandeling van psychische symptomen:
  - 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.[128]
  - Bij het optreden van psychotische verschijnselen moet eerst een algemene medische evaluatie worden uitgevoerd om een eventueel delier op te sporen en de onderliggende medische aandoening te behandelen.[123] Milde psychotische symptomen bij de ziekte van Parkinson vereisen geen behandeling als ze goed worden verdragen door de patiënt en verzorgers.[129] Klassieke antipsychotica en ook de atypische antipsychotica risperidon en olanzapine mogen niet gebruikt worden gezien zij de motorische Parkinson-symptomen kunnen verergeren.[123] Clozapine is het best onderbouwd bij aanhoudende psychotische symptomen, maar gaat gepaard met een risico van agranulocytose. Quetiapine wordt als alternatief gebruikt. Het wordt goed verdragen, maar er is onvoldoende evidentie over de werkzaamheid.[35]
  - Over de behandeling van depressieve episodes zijn er schaarse positieve gegevens. Opstarten van dopaminerge geneesmiddelen kan depressieve symptomen verminderen.[123] Er werd een effect aangetoond met sommige TCA's (bv. nortriptyline), SSRI's (bv. citalopram en paroxetine) en SNRI's (bv. venlafaxine).[35] Langwerkende SSRI's zoals fluoxetine gaan gepaard met een verhoogd risico van extrapiramidale ongewenste effecten.[123]
  - Bij cognitieve stoornissen kunnen niet-medicamenteuze maatregelen, zoals fysieke of sociale activiteiten, een positief effect hebben op de cognitieve achteruitgang.[122] Over het gebruik van cholinesterase-inhibitoren (*zie 10.11.*). bij Parkinson-dementie zijn de meningen verdeeld. Net als bij Alzheimer-dementie is hun werkzaamheid bescheiden en gaan ze gepaard met veel ongewenste effecten. Theoretisch zouden zij de motorische klachten kunnen doen toenemen. De NICE-richtlijn raadt cholinesterase inhibitoren aan bij milde tot matige Parkinson-dementie en overweegt het gebruik ervan bij ernstige Parkinson-dementie.[129] De NHG-richtlijn legt de beslissing bij de neuroloog.[123] Enkel rivastigmine heeft de indicatie Parkinson-dementie in de SKP; er is in België geen terugbetaling voor de cholinesterase-inhibitoren in deze indicatie.
  - Specifieke slaapstoornissen zoals restless-legssyndroom (RBD) of REM-slaapstoornis komen vaker voor bij de ziekte van Parkinson. Ook nachtelijke akinesie, veroorzaakt door uitwerking van de Parkinsonmedicatie kan interfereren met de slaapkwaliteit. In overleg met de neuroloog wordt

bepaald of de parkinsonmedicatie moet worden aangepast en/of er verdere onderzoeken of behandelingen nodig zijn.[123]

Oudere patiënten

- Het overgrote deel van de patiënten is ouder dan 65 jaar bij de diagnose van Parkinson. De plaatsbepaling bij oudere patiënten is dan ook grotendeels dezelfde als in de algemene populatie (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Bij patiënten ouder dan 60 jaar start men de behandeling meestal met levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor, waaraan bij motorische complicaties een adjuvante behandeling kan worden toegevoegd.
- Oudere patiënten zijn over het algemeen gevoeliger aan de ongewenste effecten van parkinson-geneesmiddelen.
- Bij oudere patiënten en zeker bij 80-plussers is er grote overlap tussen psychische symptomen van Parkinson en andere psychische ziektebeelden en is de diagnostiek en aanpak ervan niet eenvoudig.
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

10.6.1. Levodopa

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen medicamenteus beleid bij de ziekte van Parkinson: *zie 10.6.*.
- Levodopa als inhalatiepoeder wordt gebruikt voor de behandeling van episodische motorische fluctuaties tijdens zogenaamde 'off'-episodes bij patiënten met de ziekte van Parkinson die worden behandeld met een combinatie van levodopa en een dopa-decarboxylaseremmer.[126]
- Klinische studies vinden een verbetering van de motorische symptomen van patiënten tijdens de "off"-periodes [zie folia maart 2026].[126] Inhalatie zorgt voor snelle verlichting en kan de levenskwaliteit van patiënten verbeteren.
- Patiënten moeten in staat zijn symptomen van een "off"-periode te herkennen en de inhalator zelfstandig klaar te maken, of hierbij ondersteuning krijgen van een zorgverlener.
- Het plaatsen van de capsule in de inhalator vereist voldoende handcoördinatie en kan bij patiënten met de ziekte van Parkinson een hindernis vormen.
- Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Er zijn nog geen gegevens beschikbaar om de respiratoire tolerantie op lange termijn te beoordelen.

Contra-indicaties

- Gesloten-hoekglaucoom.
- Feochromocytoom.
- Combinatie met niet-selectieve monoamineoxidaseremmers.
- Voorgeschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom.
- Voorgeschiedenis van niet-traumatische rhabdomyolyse.

Ongewenste effecten

- Hoesten, keelirritatie, verkleuring van het sputum.
- Misselijkheid, braken.
- Infecties van de bovenste luchtwegen.
- Vallen.
- Dyskinesie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**: 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**: wegens gebrek aan gegevens moet borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met inhalatie-levodopa.

Oudere patiënten

- Bij patiënten ouder dan 60 jaar start men de behandeling meestal met levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor, waaraan bij motorische complicaties een adjuvante behandeling kan worden toegevoegd. Zeker bij oudere patiënten moet de dosis traag opgebouwd worden.
- Starten aan lage dosis en traag opbouwen, waarbij gestreefd wordt naar de laagste dosis met goed therapeutisch effect.
- Patiënten moeten in staat zijn symptomen van een "off"-periode te herkennen en de inhalator zelfstandig klaar te maken, of hierbij ondersteuning krijgen van een zorgverlener.
- Het plaatsen van de capsule in de inhalator vereist voldoende handcoördinatie en kan bij patiënten met de ziekte van Parkinson een hindernis vormen.
- Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Oudere patiënten zijn over het algemeen gevoeliger aan de ongewenste effecten van parkinson-geneesmiddelen. Psychische klachten treden vaker op als ongewenste effecten.
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken *"Plaatsbepaling"* en *"Oudere patiënten"* in *10.6.*.

Interacties

- Risico op orthostatische hypotensie bij combinatie met selectieve MAO-B-remmers.
- Verhoogd effect van levodopa door de COMT-inhibitoren (*zier 10.6.4.*) en de monoamineoxidase B-inhibitoren (*zie 10.6.5.*), met soms noodzaak tot dosisreductie.
- Vermindering van het effect van levodopa bij combinatie met dopaminerge antagonisten (antipsychotica, domperidon, metoclopramide) en met isoniazide.
- Overdreven orthostatische hypotensie bij associëren met antihypertensiva en met andere middelen met hypotensief effect (zoals nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Het inhaleren van levodopa wordt niet aanbevolen bij patiënten met astma of COPD vanwege het risico op bronchospasmen.
- Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines tijdens de behandeling met levodopa. Het middel gaat gepaard met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van dit risico.
- Het plotseling staken van levodopa kan leiden tot ernstige hyperthermie en spierstijfheid, vergelijkbaar met het maligne antipsychoticasyndroom (*zie Inl.6.2.5.*).

10.6.2. Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor

Plaatsbepaling

- Voor het globale beleid bij ziekte van Parkinson: *zie 10.6.*.
- 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.
- De huidige gegevens ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling.

Levodopa is werkzamer dan dopamine-agonisten en MAO-inhibitoren, werkt sneller dan de dopamine-agonisten en geeft minder therapie-uitval wegens ongewenste effecten dan de MAO-inhibitoren.[124] Op langere termijn treden vaker dyskinesieën op met levodopa dan met dopamine-agonisten, zeker bij jongere patiënten. Daarom wordt bij patiënten jonger dan 60 jaar soms gekozen voor een "levodopa-sparende" behandeling (met dopamine-agonisten of MAO-inhibitoren). Maar in de richtlijnen verschuift deze leeftijdsgrens en tegenwoordig wordt levodopa vaker ook ingezet bij jongere patiënten, zeker bij belangrijke klachten. In de NHG-richtlijn wordt levodopa-sparende behandeling nog voorgesteld bij patiënten jonger dan 40 jaar.[123]

- Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor (benserazide of carbidopa) wordt in het beginstadium van de ziekte van Parkinson vaak in monotherapie opgestart. Om de motorische complicaties door chronisch levodopagebruik tegen te gaan worden na verloop van tijd vaak andere antiparkinsonmiddelen geassocieerd.[124]
- Bij patiënten met gevorderde ziekte en ernstige motorische fluctuaties zijn alternatieve toedieningswegen soms noodzakelijk. Levodopa + carbidopa is beschikbaar als preparaat voor toediening via een duodenale sonde. Foslevodopa en foscarbidopa zijn prodrugs die in vivo worden omgezet in levodopa + carbidopa. Foslevodopa + foscarbidopa wordt toegediend als continue subcutane infusie.
- 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, acuut CVA.
- Psychose.
- Gesloten-hoekglaucoom.
- Maag- of duodenumulcus in de acute fase.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Combinatie met niet-selectieve MAO-inhibitoren en selectieve MAO A-inhibitoren.
- Capsules met verlengde afgifte: soja- of pinda-allergie.

Ongewenste effecten

- Vroegtijdige, dosisafhankelijke en dikwijls voorbijgaande ongewenste effecten: nausea, diarree, orthostatische hypotensie.
- Vooral bij ouderen: psychische klachten, zoals agitatie, angst, verwardheid, hallucinaties, psychotische reacties, delier en depressie.
- Slapeloosheid, nachtmerries, slaperigheid en plotse slaapaanvallen.
- Impulscontrolestoornissen met o.a. boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit: veel zeldzamer dan met dopamine-agonisten [*zie Folia maart 2019*].
- Aritmie.
- Gedaalde eetlust, smaakveranderingen.
- Donkere verkleuring van de urine (ongevaarlijk).
- Zeldzaam: hematologische afwijkingen zoals leukopenie, trombopenie, hemolytische anemie.
- Na meerdere jaren behandeling met levodopa: geleidelijke afname van de werkingsduur (*wearing-off* of "eind van dosis-verslechtering"), optreden van dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen) en onvoorspelbare fasen van optreden en uitblijven van effect (*"on-off fenomeen"*).
- Symptomen gelijkend op maligne antipsychoticasyndroom bij plots stoppen (zelden) (*zie Inl.6.2.5.*).
- Foslevodopa en foscarbidopa: reactie en pijn op de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Borstvoeding**: levodopa inhibeert de vrijstelling van prolactine, en kan op die manier de lactatie inhiberen.

Oudere patiënten

- Bij patiënten ouder dan 60 jaar start men de behandeling meestal met levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor, waaraan bij motorische complicaties een adjuvante behandeling kan worden toegevoegd. Zeker bij oudere patiënten moet de dosis traag verhoogd worden.
- Starten aan lage dosis en traag opbouwen, waarbij gestreefd wordt naar de laagste dosis met goed therapeutisch effect.
- Oudere patiënten zijn over het algemeen gevoeliger aan de ongewenste effecten van parkinson-geneesmiddelen. Psychische klachten treden vaker op als ongewenste effecten.
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken *"Plaatsbepaling"* en *"Oudere patiënten"* in *10.6.*.

Interacties

- Verminderde resorptie van levodopa bij eiwitrijke maaltijden.
- 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 10.6.4.*) en de monoamineoxidase B-inhibitoren (*zie 10.6.5.*), met soms noodzaak voor dosisreductie.
- Hypertensieve crises bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren.
- Versterking van het effect van (fos)levodopa bij associëren met selectieve MAO A-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 van minstens 2 uur tussen de inname van beide middelen is aanbevolen [*zie Folia december 2023*].

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).
- Bij plots stoppen van levodopa, bestaat er een risico op uitgesproken hyperthermie en spierrigiditeit, vergelijkbaar met het maligne antipsychoticasyndroom (*zie Inl.6.2.5.*)
- Bij oudere patiënten: starten aan lage dosis en traag opbouwen, waarbij gestreefd wordt naar de laagste dosis met goed therapeutisch effect.
- 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.
- Om de werkzaamheid van levodopa te verbeteren, wordt het bij voorkeur nuchter of lang genoeg voor of na een eiwitrijke maaltijd ingenomen. Inname met eiwitarme voeding kan overwogen worden bij gastro-intestinale last.
- Vanwege hun farmacokinetiek moeten tabletten die levodopa bevatten op vaste tijdstippen worden ingenomen, verspreid over minstens 3 innamemomenten, aan te passen aan de individuele respons van de patiënt. Dit lijkt minder van belang voor de vorm met verlengde afgifte, die evenwel pas werkzaam is 3u na inname. Soms worden capsules met verlengde afgifte gecombineerd met capsules met normale afgifte om dit op te vangen (bijvoorbeeld 's ochtends).
- Capsules met levodopa + benserazide met verlengde afgifte hebben een lagere biologische beschikbaarheid. Bij overschakelen van capsules met normale afgifte naar capsules met verlengde afgifte zal de eerste 2-3 dagen dezelfde dosis gegeven worden, daarna kan het nodig zijn, op geleide van de klachten, de dosis geleidelijk aan te verhogen (verhoging met tot 50% van de oorspronkelijke dosis).

Posologie

per os:

Starten met 50 tot 100 mg levodopa 3x/dag, geleidelijk te verhogen in functie van de klinische respons tot 400 tot 800 mg per dag, verdeeld over minstens 3 doses (max. 1,6 g per dag).

Bij oudere patiënten wordt gestart aan de laagste dosis (50 mg levodopa 3x/dag) die elke 2 weken verhoogd wordt met 50 mg tot de werkzame dosis bereikt is.

10.6.3. Dopamine-agonisten

Bromocriptine is een ergotderivaat; apomorfine, pramipexol, ropinirol en rotigotine zijn geen ergotderivaten.
Rotigotine wordt niet meer gecommercialiseerd sinds oktober 2025.

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.[122]
- Het gebruik van bromocriptine is beperkt vanwege de ongunstige risico-batenverhouding, door de vele ongewenste effecten (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).[130]
- Apomorfine wordt soms langs subcutane weg gebruikt gedurende langdurige of frequente periodes van therapieresistente akinesie ("*off*"-periodes). Het wordt toegediend via intermittente injecties of via subcutaan infuus (zelden in België bij gebrek aan praktisch bruikbaar specifiek pompsysteem en terugbetaling).[122]
- Pramipexol, rotigotine (niet meer gecommercialiseerd sinds oktober 2025) en ropinirol hebben als indicatie *restless legs syndrome* [*zie Folia februari 2015*]. De gebruikte dosissen zijn lager dan deze voor de behandeling van Parkinson. Bij langdurig gebruik treedt na verloop van tijd vaak verslechtering van de klachten op ("augmentatie"). Daarom en wegens het risico van ernstige ongewenste effecten, worden ze tegenwoordig slechts ingezet wanneer gabapentinoïden (offlabel *zie 10.7.2.2.* en *10.7.2.3.*) onvoldoende werkzaam blijken, gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden of bij ernstige gevallen.[131 132]
- 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 maart 2019*]: 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.
- Indien de behandeling wordt gegeven in het kader van restless legs syndrome: verergering van de aandoening (optreden van de symptomen vroeger in de dag, uitbreiden van de symptomen tot romp en armen, sneller optreden van symptomen in rust).

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*).

Oudere patiënten

- Pramipexol en ropinirol vragen bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken *"Plaatsbepaling"* en *"Oudere patiënten"* in *10.6.*.

Interacties

- Verminderd effect van dopamine-agonisten bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica.
- Uitgesproken sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Orthostatische hypotensie bij associëren met andere middelen met hypotensief effect (bv. nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Bromocriptine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Ropinirol is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Echocardiografisch onderzoek wordt aangeraden vóór starten van een behandeling met bromocriptine, nadien periodiek.
- Nood voor striktere follow-up bij nier- of leverfalen en bij de ziekte van Raynaud.
- Bromocriptine: ook strikte follow-up bij antecedenten van gastroduodenaal ulcus.
- Pramipexol en ropinirol: voorzichtigheid bij patiënten met psychische aandoeningen of ernstig cardiovasculair lijden.
- De rotigotinepleisters bevatten aluminium. Ze moeten bij MRI in de te onderzoeken zone verwijderd worden wegens risico van brandwonden [*zie Folia september 2012*].

10.6.4. COMT-inhibitoren

Entacapon en tolcapon zijn inhibitoren van het catechol-O-methyltransferase (COMT); ze verminderen de afbraak van levodopa en verlengen de werking ervan.

Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- COMT-inhibitoren hebben op zich geen antiparkinsoneffect; 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.[133 134]

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 (lymfocytaire 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).

Oudere patiënten

- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken *"Plaatsbepaling"* en *"Oudere patiënten"* in *10.6.*.

Interacties

- Mogelijk verminderde resorptie van entacapon bij gelijktijdig inname van ijzer.

Bijzondere voorzorgen

- Verminderen van de dosis van levodopa of andere geassocieerde antiparkinsonmiddelen kan nodig zijn.

10.6.5. 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 hebben als indicatie 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.[122]
- Safinamide heeft als indicatie in de SKP de behandeling van de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische fluctuaties door chronisch levodopagebruik.[122,135]

Contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met andere MAO-inhibitoren.
- Rasagiline: retinopathie.
- Selegiline: aanwezigheid van gastro-duodenaal ulcus, gelijktijdige behandeling met SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva en sympathicomimetica.
- 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, slapeloosheid, 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.

Oudere patiënten

- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken *"Plaatsbepaling"* en *"Oudere patiënten"* in *10.6.*.

Interacties

- Hypertensieve crises bij inname van tyraminerijke voeding en sympathicomimetica (zeldzaam).
- Risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*), vooral met selegiline, bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt.
- 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.

10.6.6. Anticholinergica

Hieronder worden alleen de anticholinergica vermeld die bij de ziekte van Parkinson of bij geneesmiddel-geïnduceerde 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 enkel nog gebruikt voor de behandeling van tremoren bij de ziekte van Parkinson. Ze worden soms gebruikt in monotherapie bij lichte tremordominante vormen van de ziekte, maar vaak geassocieerd met levodopa bij ernstige vormen en refractaire tremor.[122]
- Anticholinergica hebben ook als indicatie in de SKP de behandeling van extrapiramidale symptomen te wijten aan antipsychotica of verwante middelen zoals metoclopramide en alizapride: per os bij akathisie, parkinsonisme en tardieve dyskinesie, intramusculair of intraveneus bij acute dystonie.[136] Er zijn momenteel geen anticholinergica voor parenterale toediening beschikbaar in België, maar ze kunnen ingevoerd worden uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*). De risico-batenverhouding van systematisch en langdurig gebruik van anticholinergica in deze indicatie is ongunstig, vanwege het risico van optreden of verergeren van tardieve dyskinesie.

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.

Oudere patiënten

- Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten gezien het hoger risico van verwardheid en andere anticholinerge ongewenste effecten (*zie Inl.6.2.3.*).
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken *"Plaatsbepaling"* en *"Oudere patiënten"* in *10.6.*.

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.

10.6.7. 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.[122]

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

- Deze van de bestanddelen (*zie 10.6.2.*).
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Posologie

- De dosering dient te worden aangepast in functie van de vereiste dosis levodopa (*zie 10.6.2.*).

10.7. Anti-epileptica

De anti-epileptica (ook wel anticonvulsieve middelen genoemd) kunnen geklasseerd worden volgens verschillende criteria. Een klinisch zinvolle classificatie is deze op basis van het werkingsspectrum.

- 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
  - fenobarbital en primidon
  - fenytoïne
  - tiagabine (niet meer gecommercialiseerd sinds september 2026)
  - lacosamide
  - cenobamaat.
- Anti-epileptica met beperkt gebruik:
  - ethosuximide
  - felbamaat
  - fenfluramine
  - rufinamide
  - stiripentol
  - vigabatrine
  - sommige benzodiazepines (*zie 10.1.1.*).

Plaatsbepaling

- *Epilepsie*
  - Zowel de beslissing om te starten met een anti-epileptische behandeling als de beslissing om de behandeling stop te zetten, wordt individueel genomen, op basis van de frequentie en intensiteit van de aanvallen en het risico op letsels ten gevolge van de aanvallen. Anti-epileptica verminderen het risico op terugkerende aanvallen maar hebben geen effect op de oorzaak van epilepsie.[137]
  - 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.[138] Eens de diagnose van epilepsie vaststaat, is een chronische anti-epileptische behandeling echter bijna steeds aangewezen.[138]
  - 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.[139 140]
  - De benzodiazepines clobazam, clonazepam en nitrazepam hebben onderhoudsbehandeling van epilepsie als indicatie in de SKP, maar ongewenste effecten zoals sedatie en afhankelijkheid beperken het gebruik ervan. Bij de behandeling van langdurige of repetitieve acute tonisch-clonische convulsies (status epilepticus) worden ook benzodiazepines gebruikt: midazolam (intramusculair (offlabel) of buccaal), diazepam (via rectiole) of lorazepam (intraveneus) (*zie 10.1.1.* en *Folia september 2015*).
  - Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moet bij de keuze van het anti-epilepticum ook met dit risico rekening worden gehouden (zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* en *Folia april 2023*).
  - Anti-epileptische behandeling bij oudere patiënten wordt bemoeilijkt door comorbiditeit, gelijktijdig gebruikte medicatie en gewijzigde farmacokinetiek. Bij ouderen zijn naast de controle van de aanvallen ook ongewenste effecten en impact op de levenskwaliteit belangrijke evaluatiecriteria.[141]

- Een geneesmiddel op basis van cannabidiol (CBD) is Europees vergund voor de behandeling van bepaalde vormen van therapieresistente epilepsie (syndroom van Lennox Gastaut, syndroom van Dravet) maar niet beschikbaar in België. Het kan worden ingevoerd volgens de Belgische wetgeving [*zie Folia december 2019*] (*zie Inl.2.11.15.*). Sinds mei 2025 wordt in België een magistrale bereiding op basis van cannabidiol in deze indicaties onder bepaalde voorwaarden terugbtaald. Er is beperkte evidentie van werkzaamheid van cannabidiol op korte en middellange termijn, maar het gaat gepaard met heel wat ongewenste effecten.[142 143]

- *Andere indicaties*
  - Chronische neuropathische pijn: carbamazepine, oxcarbazepine (offlabel) gabapentine, pregabaline (*zie 8.1.*).
  - Alcoholafhankelijkheid (*zie 10.5.1.*):
    - Preventie en behandeling van convulsies bij ontwenning (offlabel): carbamazepine en gabapentine.
    - Terugvalpreventie (offlabel): gabapentine en topiramaat.
  - Veralgemeende angst: pregabaline heeft een beperkte plaats bij volwassenen; de werkzaamheid van antidepressiva is het best onderbouwd (*zie 10.1.* en *10.3.*).
  - Bipolaire stoornissen: carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur en valproaat (indicatie niet vermeld in alle SKP's) (*zie 10.3.8.*).
  - Rustelozebenensyndroom: gabapentine en pregabaline (beiden offlabel) hebben de plaats ingenomen van de dopamine-agonisten als eerstelijnsbehandeling, zeker bij milde klachten, wegens een gunstiger ongewenste effecten-profiel en het frequent optreden van augmentatie (verergeren van de klachten bij langdurig gebruik) met de dopamine-agonisten (*zie 10.6.3.*).[131 132]
  - Profylactische behandeling van migraine: valproïnezuur en valproaat (offlabel), topiramaat (*zie 10.9.2.*).
  - Clusterhoofdpijn: topiramaat (offlabel, *zie 10.7.1.4.*).

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Alle anti-epileptica hebben neurologische en psychische ongewenste effecten, waaronder slaperigheid, cognitieve stoornissen, gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen. Meta-analyse toont aan dat gebruik van anti-epileptica gepaard gaat met een kleine toename van het risico op suïcidale gedachten en gedrag. Voor sommige producten is dit duidelijker aangetoond dan voor andere, maar voor geen enkel anti-epilepticum kan dit risico uitgesloten worden.
- Carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital en lamotrigine worden beschouwd als hoog-risico geneesmiddelen voor ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*, en *Folia mei 2021*). Ook met de meeste andere anti-epileptica zijn gevallen van ernstige huidreacties beschreven. Enkel bij tiagabine, stiripentol en vigabatrine wordt dit ongewenst effect niet vermeld in de SKP.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - **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 ongecontroleerde epileptische aanvallen voor de moeder en 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*].

- 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.
- 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.*).[145] Hogere dosissen (4 mg) worden volgens onze standaardbronnen niet meer systematisch aangeraden bij vrouwen onder anti-epileptica.
- 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.
- **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 bij het kind (*zie 10.7.1.1.*) [*zie Folia april 2023*]. Er bestaan specifieke voorwaarden voor het voorschrijven van **valproïnezuur** aan vrouwen in vruchtbare leeftijd [*zie Folia juni 2018*].
- Ook voor **carbamazepine, ethosuximide, fenobarbital, fenytoïne** en **topiramaat** [*zie Folia februari 2024*] 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 waarschijnlijk.
- Voor recentere anti-epileptica zijn de risico's over gebruik tijdens de zwangerschap niet of onvoldoende gekend omdat de gegevens te beperkt (brivaracetam, perampanel, zonisamide, oxcarbazepine, tiagabine, lacosamide, cenobamaat, felbamaat, fenfluramine, rufinamide, stiripentol, vigabatrine) of niet eenduidig (gabapentine, pregabaline) [*zie Folia april 2023*].
- Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, topiramaat, fenobarbital en fenytoïne), waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben [*zie Folia april 2023* en *Folia februari 2024*].
- Een studie uit 2024 leek te wijzen op een mogelijk risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van wie de vader behandeld werd met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie [*zie Folia mei 2024*]. Recentere studies gaven tegenstrijdige resultaten. Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC beoordeelt de evidentie als inconsistent en de causaliteit als onzeker. Veiligheidshalve, in afwachting van de resultaten van een grote lopende studie, behoudt het de risicobeperkende maatregelen, die het in 2024 heeft geformuleerd [*zie Folia mei 2024*].

- Borstvoeding:
  - Valproaat, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentine en fenytoïne worden als waarschijnlijk veilig beschouwd tijdens de periode van borstvoeding. Het gebruik van lamotrigine en levetiracetam tijdens de borstvoeding kan gepaard gaan met ongewenste effecten bij het kind: voor- en nadelen voor moeder en kind moeten tegen elkaar afgewogen worden.
  - Het gebruik van topiramaat, zonisamide, fenobarbital, primidon, ethosuximide en felbamaat tijdens de borstvoeding wordt afgeraden.
  - Voor brivaracetam, perampanel, pregabaline, tiagabine, lacosamide, cenobamaat, rufinamide, stiripentol en vigabatrine zijn er geen of onvoldoene gegevens beschikbaar om een uitspraak te doen over de veiligheid ervan tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Anti-epileptische behandeling bij oudere patiënten wordt bemoeilijkt door comorbiditeit, gelijktijdig

gebruikte medicatie en gewijzigde farmacokinetiek. Bij ouderen zijn naast de controle van de aanvallen ook ongewenste effecten en impact op de levenskwaliteit belangrijke evaluatiecriteria.[141]

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Bijna alle anti-epileptica zijn inhibitoren, inductoren en/of substraten van CYP-iso-enzymen; zeker bij ouderen met polyfarmacie moet men waakzaam zijn voor mogelijke interacties (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Heel wat anti-epileptica vragen bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Carbamazepine (*zie 10.7.2.1.*) en gabapentine (*zie 10.7.2.2.*) zijn wel opgenomen in het Formularium Ouderenzorg voor de behandeling van neuropathische pijn. Klik op het symbool 80+ ter hoogte van de specialiteiten om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van neuropathische pijn bij oudere patiënten werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor *zie 8.1.*, *10.3.2.1.* en *10.3.2.2.*.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Sommige anti-epileptica kunnen de foliumzuurspiegels in het bloed doen dalen. Inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag) kan dan weer leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon en mogelijk ook carbamazepine).
- Vele anti-epileptica zijn sterke inductoren van meerdere CYP-iso-enzymen (*zie Tabel Ic. 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].
- Topiramaat en cenobamaat zijn ook inhibitoren van CYP-iso-enzymen (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Vele anti-epileptica zijn substraat van CYP-iso-enzymen (*zie Tabel Ic. 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, indien aangewezen, 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.*

- De risico-batenverhouding van valproïnezuur/valproaat is positief bij veel epilepsiepatiënten maar ongunstig bij vrouwen met een zwangerschapswens. 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*].[15] De evidentie over een mogelijk risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van wie de vader behandeld werd met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie is inconsistent. Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC beoordeelt de causaliteit als onzeker, maar behoudt veiligheidshalve de risicobeperkende maatregelen, die het in 2024 heeft geformuleerd [*zie Folia mei 2024*].
- Valproaat intraveneus wordt soms gebruikt bij status epilepticus die niet reageert op benzodiazepines.[146] Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.
- 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.*). Deze indicatie wordt niet in alle SKP's vermeld.

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 en metabole aandoeningen; daarom niet te gebruiken bij jonge kinderen met ontwikkelingsproblematiek van ongekende etiologie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, diarree, tandvleeshyperplasie. Soms pancreatitis.
- Acuut leverfalen, vooral bij zeer jonge kinderen met ernstige epilepsie en polyfarmacie, meestal gedurende de eerste weken van de behandeling.
- Tremor, extrapiramidale stoornissen, soms reversibel parkinsonisme.
- Slaperigheid, geheugenstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, nystagmus.
- Verwardheid, hallucinaties, agressie, agitatie; zelden abnormaal gedrag, suïcidale gedachten en gedrag.
- Anemie, trombocytopenie met stollings- en bloedingsstoornissen.
- Gewichtstoename.
- Hyponatriëmie; zelden hyperammoniëmie met risico van encefalopathie.
- Huidovergevoeligheid, haaruitval (reversibel), nagelafwijkingen; gevallen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*) zijn beschreven.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Onregelmatige menstruaties bij adolescenten; zelden polcystisch ovarium syndroom.
- Urinaire incontinentie.
- Doofheid.
- Klinisch tot uiting komen of verergeren van sommige aangeboren mitochondriale aandoeningen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur)**, *Folia juni 2018 en Folia april 2023*
  - **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.**
  - Een studie uit 2024 leek te wijzen op een mogelijk risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van wie de vader in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie werd behandeld met valproaat [*zie Folia mei 2024*]. Recentere studies gaven tegenstrijdige resultaten. Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC beoordeelt de evidentie als inconsistent en de causaliteit als onzeker. Veiligheidshalve, in afwachting van de resultaten van een grote lopende studie, behoudt het de risicobeperkende maatregelen die het in 2024 heeft geformuleerd [*zie Folia mei 2024*].
- Borstvoeding:
  - Valproïnezuur/valproaat gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn enkele meldingen van hematologische afwijkingen bij de zuigeling, maar volgens de meeste bronnen is borstvoeding nog steeds mogelijk en waarschijnlijk veilig.

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect.
- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*voir Inl.6.3.*).
- Valproaat vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- 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 carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital of topiramaat.
- Valproïnezuur is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19 (*zie Tabel Ic. 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, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- 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 oudere patiënten lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect.

10.7.1.2. Lamotrigine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Lamotrigine wordt ook gebruikt ter preventie van depressieve episodes bij bipolaire stoornissen (*zie 10.3.8.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Kinderen van 2 tot 12 jaar: als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale of veralgemeende epilepsie-aanvallen en van het syndroom van Lennox-Gastaut, en in monotherapie ter behandeling van absences.
- Patiënten ouder dan 12 jaar: in monotherapie of als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale of veralgemeende epilepsie-aanvallen en van het syndroom van Lennox-Gastaut.
- Preventie van depressieve episoden bij bipolaire stoornissen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, diarree, droge mond.
- Agressie, prikkelbaarheid; een lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uitgesloten.
- Hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, tremor, insomnia, zelden aseptische meningitis, bewegingsstoornissen, verergeren van ziekte van Parkinson.
- Verslechtering van bepaalde types myoclonieën en bepaalde epilepsiesyndromen.
- Rash (zeer frequent); het risico neemt toe bij te snelle verhoging van de dosis of in associatie met valproïnezuur/valproaat. Zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Moeheid, spier- en gewrichtspijn.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Ritmestoornissen (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur)**
  - 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. Maandelijkse controle van de plasmaconcentratie tijdens de zwangerschap en de eerste twee weken post partum is aangeraden (plasmaspiegels van 3 tot 13 mg/l).
  - Lamotrigine kan de plasmaspiegels van orale contraceptiva (en mogelijk ook de transdermale en vaginale vormen) verminderen (zie rubriek *"Interacties"*).
- Borstvoeding:
  - Lamotrigine gaat in wisselende, maar belangrijke hoeveelheden over in de moedermelk. Soms kan het ongewenste effecten veroorzaken bij het kind (slaperigheid, apneu, huiduitslag en slecht drinken). Voor- en nadelen voor moeder en kind moeten afgewogen worden.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is

voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met valproïnezuur/valproaat: verhoogd risico van rash bij gelijktijdige behandeling.
- Daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met inductoren van het UDP-glucuronyltransferase (o.a. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine).
- Enerzijds kunnen orale anticonceptiva (en mogelijk ook de transdermale en vaginale vorm) de plasmaconcentraties van lamotrigine doen dalen, met tijdens de pilvrije week een toename van de lamotrigine-plasmaconcentraties en risico van toxiciteit. Anderzijds kan lamotrigine de plasmaspiegels van orale contraceptiva (en mogelijk ook de transdermale en vaginale vormen) verminderen met mogelijke daling van de contraceptieve effectiviteit en doorbraakbloedingen. Koper- of hormoonspiraaltje lijken te verkiezen als contraceptivum bij vrouwen die behandeld worden met lamotrigine *zie Folia november 2021*.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.1.3. Levetiracetam en brivaracetam

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Brivaracetam is een analoog van levetiracetam. Het lijkt niet werkzamer dan levetiracetam. Hun veiligheidsprofiel is vergelijkbaar [*zie Folia november 2018*].[147]
- Levetiracetam of brivaracetam intraveneus wordt soms gebruikt bij status epilepticus die niet reageert op benzodiazepines.[146] Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.

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

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, hoest.
- Hoofdpijn, slaperigheid, moeheid, duizeligheid, tremor.
- Depressie, agressie, angst, insomnia, prikkelbaarheid; soms suïcidegedachten en -gedrag die frequenter voorkomen bij adolescenten; gedragsstoornissen bij kinderen [*zie Folia november 2018*].

- Nausea, braken, buikpijn, dyspepsie, diarree, anorexia.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Rash; zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.
  - Tijdens de zwangerschap kunnen de plasmaconcentraties van levetiracetam sterk dalen, zodat een aanpassing van de dosering nodig kan zijn. Er wordt aanbevolen om de serumconcentraties tijdens de zwangerschap te controleren.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van brivaracetam tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Levetiracetam gaat over in de moedermelk. Soms kan het ongewenste effecten veroorzaken bij het kind (slaperigheid, apneu, huiduitslag en slecht drinken). Voor- en nadelen voor moeder en kind moeten afgewogen worden.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van brivaracetam tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Levetiracetam beïnvloedt de CYP450-enzymen niet of slechts beperkt. Het risico van farmaco-kinetische interacties is klein.
- Levetiracetam vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Levetiracetam beïnvloedt de CYP450-enzymen niet of slechts beperkt. Het risico van farmacokinetische interacties is klein.
- Brivaracetam is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. 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, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

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 offlabel gebruikt bij terugvalpreventie in het kader van alcoholafhankelijkheid (*zie 10.5.1.*) en als onderhoudsbehandeling bij clusterhoofdpijn, maar de evidentie hiervoor is beperkt.[148]

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 het syndroom van Lennox-Gastaut.
- Profylaxe van migraine.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nasofaryngitis, dyspnoe, hoesten, epistaxis.
- Nausea, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie, droge mond.
- Anemie.
- Verminderde eetlust; gewichtsverlies, maar ook gewichtstoename; soms metabole acidose.
- Depressie, slapeloosheid, angst, verwardheid, agressie, stemmings- en gedragsstoornissen; soms suïcidale gedachten en gedrag.
- Paresthesieën, slaperigheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, tinnitus, aandachts- en geheugenstoornissen, coördinatiestoornissen, ataxie, tremor.
- Visusstoornissen, diplopie; zelden acute myopie met risico van glaucoom.
- Alopecia, huiduitslag, pruritus; zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Spier- en gewrichtspijnen, spierzwakte.
- Nefrolithiasis, dysurie.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Verminderd zweten met risico van hyperthermie, vooral bij kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - **Zwangerschap is een contra-indicatie, ongeacht de indicatie. Het risico op aangeboren afwijkingen is hoger bij kinderen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap in utero werden blootgesteld dan bij kinderen van moeders die niet werden blootgesteld tijdens de zwangerschap [***zie Folia april 2023***]. Gegevens bevestigen ook een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (in het bijzonder aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit (ADHD) en autismespectrumstoornissen) bij blootstelling in utero [***zie Folia februari 2024***].**
  - 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. Het gebruik van topiramaat tijdens de borstvoeding wordt daarom volgens onze bronnen best vermeden.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met

inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Topiramaat vraagt bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoging van het risico van encefalopathie ten gevolge van valproaat/valproïnezuur bij gelijktijdig gebruik.
- Topiramaat in hoge dosis (> 200 mg/d) versterkt mogelijk de lithiumtoxiciteit.
- Topiramaat is een inhibitor van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. 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

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren
- 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)

- *Add-on*-therapie voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie) bij patiënten ouder dan 4 jaar of veralgemeende epilepsie-aanvallen bij patiënten ouder dan 7 jaar.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Misselijkheid, verminderde of toegenomen eetlust, gewichtstoename.
- Agressie, boosheid, angst, verwardheid; soms psychotische stoornissen (voornamelijk bij het opstarten van de behandeling) en suïcidale gedachten en gedrag.
- Duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, dysartrie, ataxie en gang- en evenwichtsstoornissen met risico van vallen voornamelijk bij oudere patiënten.
- Diplopie, wazig zicht.
- Rugpijn.
- Gevallen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*) zijn beschreven.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van perampanel tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Perampanel vermindert de werkzaamheid van progestageen bevattende anticonceptiva, zie rubriek *"Interacties"*.
- Borstvoeding:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van perampanel tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Neurologische ongewenste effecten treden vaker op bij oudere patiënten.
- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Perampanel vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Bij dagdosissen van 12 mg of meer: verminderde doeltreffendheid van alle progestageen bevattende anticonceptiva; het gebruik van een bijkomende, niet-hormonale anticonceptiemethode wordt aanbevolen.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.1.6. Zonisamide

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Er is onvoldoende evidentie voor een meerwaarde van zonisamide ten opzichte van de reeds beschikbare anti-epileptica [*zie Folia maart 2019*]. Het is aanzienlijk duurder dan de andere anti-epileptica en wordt in België niet terugbetaald.

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

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Gewichtsverlies, nausea, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie.
- Agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, soms agressiviteit, suïcidale gedachten en gedrag.
- Duizeligheid, slaperigheid, geheugen- en aandachtsstoornissen, ataxie, nystagmus, spraakstoornis, tremor.
- Diplopie.
- Verhoogd risico op nierstenen, voornamelijk bij predispositie voor nierstenen.
- Rash, pruritus, alopecie; gevallen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*) zijn beschreven.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Verminderd zweten met risico van hyperthermie, vooral bij kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van zonisamide tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Zonisamide wordt in belangrijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Het gebruik van zonisamide wordt afgeraden tijdens de borstvoeding.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- 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.[15]

- Carbamazepine is niet aangewezen bij absences, atone en myoclonische aanvallen aangezien het deze kan verergeren.[149 150]
- Carbamazepine is ook een onderbouwde keuze bij bipolaire stoornissen, zowel voor de behandeling van een acute manische episode als als chronische stemmingsregulerende behandeling (*zie 10.3.8.*)[86] en bij neuropathische pijn (*zie 8.1.*), o.a. trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie.[151 152]
- Carbamazepine wordt soms, offlabel, gebruikt als alternatief voor benzodiazepines voor de preventie en behandeling van convulsies bij ontwenning van chronisch alcoholgebruik (*zie 10.5.1.*).
- Oxcarbazepine is een derivaat van carbamazepine dat voor de behandeling van epilepsie in dezelfde indicaties als carbamazepine gebruikt wordt, maar minder interacties geeft.
- Oxcarbazepine wordt soms offlabel gebruikt bij trigeminusneuralgie.[152]

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.
- Siroop: gebruik bij pasgeborenen jonger dan 4 weken (of 44 weken postmenstruele leeftijd voor premature baby's), tenzij er geen andere behandelingsoptie beschikbaar is (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Braken, nausea, diarree, obstipatie, buikpijn, droge mond.
- Agitatie, verwardheid, stemmingsstoornissen; minder frequent met carbamazepine; lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uit te sluiten.
- Duizeligheid, ataxie, slaperigheid, moeheid, hoofdpijn, tremor.
- Diplopie, wazig zicht.
- Frequent urticaria, allergische huidreacties, die ernstige vormen kunnen aannemen; zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*). Het risico blijkt hoger bij patiënten die drager zijn van het HLA-B*1502-allel (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*). Er is kruisallergie met fenytoïne, fenobarbital en primidon.
- Gastro-intestinale en neurologische ongewenste effecten en allergische huidreacties doen zich frequent voor bij aanvang van de behandeling, zeker wanneer de startdosis hoog is of bij oudere patiënten. Deze verdwijnen doorgaans na enkele dagen spontaan of na tijdelijke dosisverlaging.
- Leukopenie, trombocytopenie, zelden anemie; minder frequent met oxcarbazepine.
- Verstoorde leverenzymen, zelden hepatitis of leverinsufficiëntie.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Oedeem, gewichtstoename, hyponatriëmie, meer uitgesproken met oxcarbazepine, en frequenter bij ouderen.
- Zelden cardiale ritme- of geleidingsstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:

- *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
- **Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect van carbamazepine.**
- De gegevens over oxcarbazepine zijn beperkt, maar eerder geruststellend; het risico op aangeboren afwijkingen lijkt lager, maar een teratogeen risico kan niet uitgesloten worden. Er moet rekening worden gehouden met een mogelijke daling van de plasmaconcentraties van oxcarbazepine tijdens de zwangerschap.
- 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.

- Borstvoeding:
  - Carbamazepine en oxcarbazepine gaan in beperkte hoeveelheden over in de moedermelk. Effecten op het kind worden slechts zelden gezien. De meeste bronnen beschouwen carbamazepine en oxcarbazepine als (waarschijnlijk) veilig tijdens de borstvoeding.

Oudere patiënten

- Regelmatige opvolging van de hematologische, nier- en leverfuncties en natriumgehalte voor het opstarten en tijdens het gebruik. Hyponatriëmie (meer uitgesproken met oxcarbazepine) treedt frequenter op bij ouderen.
- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Carbamazepine is een sterke inductor van CYP-iso-enzymen; ook oxcarbazepine is een inductor, maar in mindere mate. Zeker bij ouderen met polyfarmacie moet men waakzaam zijn voor mo-gelijke interacties (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Oxcarbazepine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Carbamazepine en gabapentine (*zie 10.7.2.2.*) zijn wel opgenomen in het Formularium Ouderenzorg voor de behandeling van neuropathische pijn. Klik op het symbool 80+ ter hoogte van de specialiteiten om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van neuropathische pijn bij oudere patiënten werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd *zie 8.1.*, *10.3.2.1.* en *10.3.2.2.*.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoging van het risico van encefalopathie ten gevolge van valproaat/valproïnezuur bij gelijktijdig gebruik.
- Inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag) kan mogelijk leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van carbamazepine.
- Carbamazepine is een substraat van CYP3A4, 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”).
- Gelijktijdig gebruik van carbamazepine en alcohol kan de alcoholtolerantie verminderen. Chronisch overmatig alcoholgebruik kan de plasmaconcentratie van carbamazepine verlagen. Bruusk afbouwen of stoppen van chronisch alcoholgebruik kan de afbraak van carbamazepine versnellen met toename van het risico op convulsies tot gevolg.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- 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, mogen carbamazepine en oxcarbazepine niet gebruikt worden vanwege het risico op ernstige huidreacties. Er is kruisallergie met fenytoïne, fenobarbital en primidon.
- 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.
- Door de aanwezigheid van een te hoge dosis van de hulpstof propyleenglycol, mag carbamazepinesiroop niet gebruikt worden bij pasgeborenen jonger dan 4 weken (of 44 weken postmenstruele leeftijd voor premature baby’s). Voor sommige indicaties is er echter geen alternatieve behandeling in een geschikte toedieningsvorm beschikbaar. Wanneer een behandeling met carbamazepine absoluut noodzakelijk wordt geacht, kan de siroop in deze leeftijdscategorie toch gebruikt worden onder strikte monitoring.

Posologie

- Langzaam verhogen van de dosis bij het begin van de behandeling wordt aangeraden.
- Vormen met verlengde/gereguleerde afgifte met stabielere plasmaconcentraties zijn te verkiezen bij epilepsie.
- Met de siroop worden hogere piekwaarden bekomen dan met eenzelfde dosis in tabletvorm. Er wordt best gestart met lagere dosissen, die vervolgens traag verhoogd worden om ongewenste effecten te vermijden. Bij omschakeling van tabletten naar siroop wordt dezelfde dagdosis toegediend, gespreid over kleinere, maar frequenter toegediende dosissen.

10.7.2.2. Gabapentine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Gabapentine en pregabaline zijn zeer sterk verwant.
- Naast epilepsie heeft gabapentine ook de indicatie neuropathische pijn in de SKP (*zie 8.1.*).
- Gabapentine wordt soms offlabel gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculaire pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [*zie Folia februari 2018*].[153]
- Het wordt, op basis van klinische studies, ook offlabel gebruikt bij fibromyalgie.[154]
- Gabapentine (en pregabaline, beide offlabel) hebben de plaats ingenomen van de dopamine-agonisten als eerstelijnsbehandeling voor rustelozebenensyndroom, zeker bij milde klachten, wegens een gunstiger ongewenste effecten-profiel en het frequent optreden van augmentatie (verergeren van de klachten bij langdurig gebruik) met de dopamine-agonisten (*zie 10.6.3.*).[131 132]
- Gabapentine wordt soms, offlabel, gebruikt als alternatief voor benzodiazepines voor de preventie en

behandeling van convulsies bij ontwenning van chronisch alcoholgebruik (*zie 10.5.1.*).
- Gabapentine wordt soms offlabel 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).
- Perifere neuropathische pijn, zoals diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Luchtweginfectie, grieperig syndroom, dyspnoe, hoest; urineweginfectie.
- Leukopenie.
- Nausea, braken, gingivitis, diarree, obstipatie, droge mond, dyspepsie.
- Anorexia, toegenomen eetlust, gewichtstoename.
- Verwardheid, stemmingsstoornissen, angststoornissen, prikkelbaarheid, abnormale gedachten; signaal van lichte toename van suïcidegedachten en suïcide.
- Slaperigheid, vermoeidheid, insomnia, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, gangstoornissen, dysartrie, nystagmus, tremor, geheugenstoornissen, paresthesie, hypo-esthesie, convulsies.
- Visusstoornissen.
- Hypertensie, vasodilatatie.
- Oedeem (perifeer en ter hoogte van het gelaat), purpura, huiduitslag, pruritus; gevallen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*), zijn beschreven.
- Artralgie, myalgie.
- Alle anti-epileptica, en zeker gabapentine en pregabaline, lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico [*zie Folia mei 2025*].[144]
- Risico van afhankelijkheid en misbruik met risico op overdosis, soms met fatale gevolgen [*zie Folia de février 2020*].
- Impotentie.
- Zelden ademhalingsdepressie.
- Risico van ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD [*zie Folia oktober 2024*].
- Allergische reacties (urticatria); overgevoeligheidssyndroom (koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie), gaande tot anafylaxie, werd gerapporteerd.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding:
  - Er zijn weinig gegevens over het gebruik van gabapentine tijdens de borstvoeding, maar in de meeste bronnen wordt het gebruik ervan als waarschijnlijk veilig beschouwd.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Gabapentine vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Gabapentine en carbamazepine (*zie 10.7.2.1.*) zijn wel opgenomen in het Formularium Ouderenzorg voor de behandeling van neuropathische pijn. Klik op het symbool 80+ ter hoogte van de specialiteiten om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van neuropathische pijn bij oudere patiënten werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor *zie 8.1.*, *10.3.2.1.* en *10.3.2.2.*.

Interacties

- Risico van sedatie en ademhalingsdepressie bij gelijktijdig gebruik met opioïden.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van gabapentine verminderen, al is de klinische relevantie hiervan onduidelijk. Gabapentine wordt best minstens 2u na de inname van antacida ingenomen.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik [*zie Folia februari 2020*].

10.7.2.3. Pregabaline

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Pregabaline en gabapentine zijn zeer sterk verwant.
- Naast epilepsie heeft pregabaline ook neuropathische pijn (*zie 8.1.*) en veralgemeende angst bij volwassenen (*zie 10.1.*) als indicaties in de SKP.
- Pregabaline wordt soms offlabel gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculaire pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [*zie Folia februari 2018 en Folia februari 2020*].[153]
- Het wordt, op basis van klinische studies, ook offlabel gebruikt bij fibromyalgie.[154]
- Pregabaline (en gabapentine, beiden offlabel) hebben de plaats ingenomen van de dopamine-agonisten als eerstelijnsbehandeling van rustelozebenensyndroom, zeker bij milde klachten, wegens een gunstiger ongewenste effecten-profiel en het frequent optreden van augmentatie (verergeren van de klachten bij langdurig gebruik) met de dopamine-agonisten (*zie 10.6.3.*).[131 132]

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

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nasofaryngitis.
- Nausea, braken, diarree, obstipatie, droge mond, toegenomen eetlust, gewichtstoename.
- Verwardheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid, euforie; zelden suïcidale gedachten en gedrag.
- Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, ataxie, coördinatiestoornissen, dysartrie, tremor, geheugen- en concentratiestoornissen, paresthesie, hypo-esthesie.

- Diplopie, wazig zicht.
- Spier- en gewrichtspijn.
- Verminderd libido, erectiele disfunctie.
- Soms hartfalen en cardiale ritme- en geleidingsstoornissen.
- Alle anti-epileptica, en zeker pregabaline en gabapentine, lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico [*zie Folia mei 2025*].[144]
- Risico van afhankelijkheid en misbruik met risico op overdosis, met soms fatale gevolgen.
- Gevallen van ademhalingsdepressie zijn gerapporteerd.
- Risico van ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD [*zie Folia oktober 2024*].
- Oedeem, soms huiduitslag, jeuk; zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Soms systemische overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur)**
  - 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 of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Voorzichtigheid is geboden bij gekend hartfalen.
- Pregabaline vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Risico van sedatie en ademhalingsdepressie bij gelijktijdig gebruik met opioïden.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij gekend hartfalen.
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik [*zie Folia februari 2020*].

10.7.2.4. Fenobarbital en primidon

Primidon wordt gedeeltelijk in fenobarbital omgezet.

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

- Fenobarbital en primidon hebben een ongunstige risico-batenverhouding bij de behandeling van epilepsie door hun vele ongewenste effecten en interacties.[138]
- Primidon is aan lage dosis doeltreffend bij essentiële tremor[155] (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 andere geneesmiddelen niet het verwachte effect hebben.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Fenobarbital: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, diarree.
- Sedatie, vermoeidheid, apathie, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, nystagmus; paradoxale agitatie bij kinderen.
- Ongunstig effect op lange termijn op gedrag (o.a. verhoogd risico op suïcidaliteit) en cognitie, vooral bij kinderen en ouderen.
- Wazig zicht
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Spier- en gewrichtspijn.
- Megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Afhankelijkheid, ernstige onttrekkingsverschijnselen, die fataal kunnen zijn bij plots stoppen.
- Zelden ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, exfoliatieve dermatitis, systemische lupus erythematodes. Het risico blijkt hoger bij patiënten die drager zijn van het HLA-B*1502-allel. Er is kruisallergie met carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne.
- Intraveneuze vorm: soms hypotensie, shock, apneu; ernstige weefselnecrose bij subcutane of extravasculaire injectie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - **Er zijn duidelijke bewijzen voor een teratogeen effect van fenobarbital.**
  - **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.**
  - Over het gebruik van primidon tijdens de zwangerschap zijn veel minder gegevens. Primidon wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale afwijkingen, vergelijkbaar met dit van fenobarbital, is waarschijnlijk.
  - Langdurig gebruik van fenobarbital of primidon tijdens de zwangerschap tot aan de bevalling kan leiden tot onthoudingsverschijnselen bij het pasgeboren kind.
  - Fenobarbital en primidon kunnen de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4.
- Borstvoeding:
  - Fenobarbital en primidon worden in de moedermelk uitgescheiden en hebben een lange halfwaardetijd. Gebruik tijdens de borstvoedingsperiode is te mijden.

Oudere patiënten

- Het gebruik van fenobarbital of primidon bij personen ouder dan 65 jaar kan risicovol zijn we-gens de vele interacties, fysieke afhankelijkheid en de risico's bij overdosering.
- Ongunstig effect op lange termijn op gedrag (o.a. verhoogd risico op suïcidaliteit) en cognitie, vooral bij ouderen.
- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Fenobarbital en primidon zijn sterke inductoren van CYP-iso-enzymen. Zeker bij ouderen met polyfarmacie moet men waakzaam zijn voor mogelijke interacties (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Fenobarbital en primidon vragen bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoging van het risico van encefalopathie ten gevolge van valproaat/valproïnezuur bij gelijktijdig gebruik.
- Inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag) kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van fenpbarbital en primidon.
- Fenobarbital en primidon zijn inductoren van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. 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 Ic. 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, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren, zeker met fenobarbital en primidon.
- 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.

10.7.2.5. Fenytoïne

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Fenytoïne (syn. difenylhydantoïne) heeft als indicatie in de SKP de behandeling van veralgemeende of partiële tonisch-clonische aanvallen, als tweedelijnsbehandeling of adjuvante therapie. Fenytoïne wordt niet gebruikt om absences te behandelen.[149]
- Fenytoïne wordt offlabel gebruikt als antiaritmicum (*zie 1.8.2.*).
- Fenytoïne voor intraveneuze toediening is niet meer gecommercialiseerd in België, maar wordt soms nog gebruikt, geïmporteerd uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen en focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Bloeddyscrasieën.
- Bij intraveneus gebruik (niet meer beschikbaar in België): bradycardie, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, gedecompenseerd hartfalen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Verwardheid, agressie, agitatie, zenuwachtigheid, geheugenstoornissen, depressie, psychotische verschijselen; lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uit te sluiten.
- 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, zelden dysmorfie van het aangezicht en hypertrichose bij langdurige toediening, vooral bij jongeren.
- Macrocytose en megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Pruritus, huiduitslag, gaande tot syndroom van Stevens-Johnson en DRESS (*zie Inl.6.2.6.*), vooral bij HLA-B*1502-dragers (personen van Aziatische afkomst). Er is kruisallergie met carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital en primidon.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - **Er zijn bewijzen van een teratogeen effect: er zijn 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).** Sommige bronnen maken geen bezwaar tegen gebruik tijdens de zwangerschap als het voordeel voor de moeder opweegt tegen het nadeel voor de foetus.
  - Fenytoïne kan de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).
- Borstvoeding:
  - Fenytoïne gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Het kan veilig worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Fenytoïne is een sterke inductor van CYP-iso-enzymen; zeker bij ouderen met polyfarmacie moet men waakzaam zijn voor mogelijke interacties (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Fenytoïne vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het ge-val is(*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoging van het risico van encefalopathie ten gevolge van valproaat/valproïnezuur bij gelijktijdig gebruik.
- Inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag) kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van fenytoïne.
- Verlaging van de plasmaconcentratie bij chronisch overmatig alcoholgebruik.
- Fenytoïne is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19, en een inductor van CYP1A2 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

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Verhogen van de dosis moet zeer geleidelijk gebeuren, gezien de niet-lineaire kinetiek.
- Fenytoïne wordt in belangrijke mate afgebroken ter hoogte van de lever en kent een belangrijke eiwitbinding. Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie of hypoalbuminemie kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn om toxiciteit te voorkomen.

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

Tiagabine is niet meer gecommercialiseerd sinds september 2026.

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

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Misselijkheid, diarree, buikpijn.
- Depressie, emotionele labiliteit, nervositas, concentratiestoornissen; lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uit te sluten.
- Duizeligheid, moeheid, slaperigheid, tremor.
- Ecchymosen.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd

fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van tiagabine tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- In te nemen tijdens de maaltijd om een snelle plasmaconcentratiepiek te voorkomen.

10.7.2.7. Lacosamide

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Lacosamide intraveneus wordt soms gebruikt bij status epilepticus die niet reageert op benzodiazepines.[146] Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.

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

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie, droge mond.
- Depressie, verwardheid, insomnia, prikkelbaarheid; soms suïcidale gedachten en gedrag.
- Duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, ataxie, gang- en evenwichtsstoornissen, dysartrie, aandachts- en geheugenstoornissen, slaperigheid, spierspasmen, tremor, nystagmus, paresthesie; hypo-esthesie.
- Diplopie, wazig zicht.
- Atrioventriculaire geleidingsstoornissen met risico van ritmestoornissen en syncopes.
- Huiduitslag, pruritus; soms angio-oedeem, urticaria; gevallen van ernstige huidreacties, zoals DRESS (*zie Inl.6.2.6.*) zijn beschreven.

- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van lacosamide tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Lacosamide vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoogd risico van atrioventriculaire geleidingsstoornissen bij associëren met andere geneesmiddelen die de geleiding beïnvloeden (bv. carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne, pregabaline en bepaalde antiaritmica).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.2.8. Cenobamaat

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, die onvoldoende onder controle zijn onder behandeling met minstens 2 andere anti-epileptica.

Contra-indicaties

- Familiaal kort-QT-syndroom.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Obstipatie, diarree, misselijkheid, droge mond.
- Hoofdpijn, verwardheid; soms suïcidale gedachten en gedrag.
- Slaperigheid, coördinatiestoornissen, dysartrie, afasie, nystagmus.
- Diplopie, wazig zicht.
- Huiduitslag, zelden ernstige huidreacties, zoals DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Verkorting van het QT-interval.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd

fractuurrisico.[156]
- Verhoging van de leverenzymen, zelden ernstig leverfalen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van cenobamaat tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Cenobamaat vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Cenobamaat is een inductor van CYP2B6 en CYP3A4 en een inhibitor van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- De doeltreffendheid van orale anticonceptiva kan verminderd worden bij gelijktijdig gebruik. De SKP raadt het gebruik van een bijkomend niet-hormonale anticonceptiemethode aan tot 4 weken na stop van de behandeling.

Bijzondere voorzorgen

- Controle van de leverfunctie voor opstarten van en tijdens de behandeling. Bij symptomen die kunnen wijzen op leverbeschadiging, moet onmiddellijk een klinische evaluatie en een bepaling van de leverfunctietesten uitgevoerd worden. Dosisreductie of stopzetting van de behandeling (geleidelijk afbouwen) moet overwogen worden bij bewezen leverschade.
- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.3. Anti-epileptica met beperkt gebruik

10.7.3.1. Ethosuximide

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Ethosuximide heeft als indicatie in de SKP de behandeling van absences bij kinderen en volwassenen.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, abdominaal ongemak en pijn, soms hik.
- Ataxie, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid.
- Soms agressie, depressie, slaapstoornissen, psychotische stoornissen, suïcidale gedachten en gedrag.

- Erythemateuze rash, urticaria; soms Stevens-Johnsonsyndroom, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Soms hematologische afwijkingen.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - **Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect.**
- Borstvoeding:
  - Ethosuximude gaat over in de moedermelk; bij het kind zijn o.a. sufheid en problemen met het drinken beschreven. **Borstvoeding wordt afgeraden.**

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.3.2. Felbamaat

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Felbamaat heeft als indicatie in de SKP de behandeling van het syndroom van Lennox-Gastaut bij volwassenen of kinderen (vanaf 4 jaar) die niet reageren op de andere anti-epileptica.[142] Felbamaat heeft ernstige ongewenste effecten (aplastische anemie, acuut leverfalen) die fataal kunnen zijn.[14 157]

Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van hematologische stoornissen.
- Voorgeschiedenis van leverstoornissen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische margee.**
- Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, gewichtsverlies, anorexia.
- Hepatotoxiciteit, zelden gaande tot acuut leverfalen (soms fataal).
- Slaapstoornissen, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn.
- Diplopie, visusstoornissen.
- Zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Zelden hematologische afwijkingen, waaronder aplastische anemie (soms fataal).

- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Felbamaat gaat over naar de borstvoeding en, gezien de ernstige potentiële hepato- en hematotoxiciteit, **wordt borstvoeding afgeraden.**

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Felbamaat vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Felbamaat zou de werkzaamheid kunnen verminderen van orale anticonceptiva (vooral deze die gestodeen bevatten) [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Regelmatige hematologische en hepatische controle, vooral in de eerste maanden van de behandeling.

10.7.3.3. Fenfluramine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Fenluramine heeft amfetamineachtige en serotonerge eigenschappen. Het werd eerder al gecommercialiseerd als eetlustremmer om gewicht te verliezen, maar werd van de markt gehaald na het optreden van hartkleplijden en pulmonale arteriële hypertensie (*zie Folia september 2006*). Het kan slechts worden voorgeschreven en terugbetaald onder strikte voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* behandeling bij epileptische aanvallen geassocieerd aan het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut.

Contra-indicaties

- Aortaklep- of mitraliskleplijden.

- Pulmonale arteriële hypertensie.
- Inname van monoamineoxidase-inhibitoren in de afgelopen 14 dagen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Vermoeidheid, slaperigheid.
- Verminderde eetlust, diarree.
- Mydriase, risico van glaucoom.
- Hartklepaandoeningen, pulmonale arteriële hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Risico op serotoninesyndroom bij associatie met andere geneesmiddelen met serotonerge eigenschappen (*zie Inl.6.2.4.*).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Er moet een echocardiografisch onderzoek en monitoring worden uitgevoerd om het risico op kleplijden of pulmonale arteriële hypertensie uit te sluiten.
- Het gewicht moet opgevolgd worden om gewichtsverlies te beperken.

10.7.3.4. Rufinamide

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Rufinamide wordt voorgesteld als *add-on*-behandeling bij epileptische aanvallen geassocieerd aan het syndroom van Lennox-Gastaut.[149]

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Luchtweginfecties, epistaxis.
- Nausea, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie, verminderde eetlust, anorexia, gewichtsverlies.
- Angst, slapeloosheid; lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uit te sluten.
- Slaperigheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, gang- en coördinatiestoornissen, tremor, convulsies, ontstaan van status epilepticus.
- Diplopie, wazig zien.
- Huiduitslag; gevallen van ernstige huidreacties, zoals DRESS (*zie Inl.6.2.6.*) zijn beschreven.
- Rugpijn.
- Oligomenorree.
- Verkorting van het QT-interval.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van rufinamide tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.3.5. Stiripentol

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Stiripentol is voorbehouden voor de behandeling van syndroom van Dravet (ernstige vorm van epilepsie bij de zuigeling), in combinatie met clobazam en valproaat.[149]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Syndroom van Dravet.

Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van delirium of psychose.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Misselijkheid, braken, anorexie, gewichtsdaling.
- Slapeloosheid, agressie, prikkelbaarheid, gedragsstoornissen.
- Slaperigheid, ataxie, hypotonie, dystonie.
- Reversibele neutropenie, zelden trombocytopenie.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van stiripentol tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is

voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Stiripentol vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

Toediening

- Stiripentol wordt snel afgebroken in zuur milieu: steeds toedienen met voeding (geen melkproducten, fruitsap of koolzuurhoudende dranken).

10.7.3.6. Vigabatrine

Plaatsbepaling

- De plaats van vigabatrine is zeer beperkt vanwege de ernstige ongewenste effecten.[157]

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

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, buikpijn, gewichtstoename.
- Agitatie, agressie, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, depressie, paranoïde reactie, insomnia; zelden suïcidale gedachten en gedrag.
- Slaperigheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, aandachts- en geheugenstoornissen, dysartrie, tremor.
- Oedeem, alopecie.
- Gewrichtspijn.
- Anemie.
- Diplopie, wazig zicht.
- Zeer vaak irreversibele gezichtsvelddefecten, meestal na maanden tot jaren behandeling, maar kan ook vroeger optreden, met concentrische vernauwing van het gezichtsveld, gaande tot tunnelvisie en zelfs blindheid bij ernstige gevallen. Vaak is de patiënt zich niet bewust van deze gezichtsvelddefecten [*zie Folia september 2022*].
- Psychose en gewichtstoename bij langdurige behandeling.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.* **(onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).**
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van vigabatrine tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Vigabatrine vraagt bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.[144]
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs status epilepticus uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren, zeker voor vigabatrine.
- 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. Of de behandeling al dan niet wordt voortgezet, wordt bepaald door de beleving van de patiënt. Geen enkel van de in deze rubriek vermelde geneesmiddelen heeft (nachtelijke) spierkrampen zonder onderliggende neurologische oorzaak als indicatie.
- *Benzodiazepines* (*zie 10.1.1.*) hebben een effect op pijnlijke spierspasticiteit, maar het effect is erg kort. Deze indicatie wordt enkel vermeld in de SKP van diazepam.
- *Baclofen en tizanidine* hebben als indicatie in de SKP spasticiteit ten gevolge van cerebrale vaatstoornissen, multiple sclerose en amyotrofe laterale sclerose (ALS). *Baclofen* wordt ook intrathecaal via geïmplanteerde pomp gebruikt bij diffuse spasticiteit resistent tegen oraal toegediende geneesmiddelen.
- *Baclofen* wordt ook offlabel gebruikt bij alcoholonttrekking (*zie 10.5.1.*).
- *Botulinetoxine* injecties worden gebruikt bij focale spasticiteit van dwarsgestreepte spieren, zoals spasticiteit van de ledematen, cervicale dystonie, blefarospasmen en hemifacialisspasmen.[158] [159] [160] Botulinetoxine heeft ook andere indicaties in de SKP, zoals een overactieve blaas (*zie 7.1.*), axillaire hyperhidrose en speekselvloed, chronische migraine (*zie 10.9.2.*) en gebruik voor esthetische doeleinden. Er zijn verschillen in indicaties en terugbetalingsmodaliteiten tussen de verschillende specialiteiten.
- De werkzaamheid van *cannabis* voor het verminderen van pijn en spasticiteit werd vooral onderzocht bij patiënten met multiple sclerose [*zie Folia december 2019*]. Cannabis zou volgens sommige studies de

ernst van de spasticiteit door multiple sclerose in beperkte mate verminderen (*zie 10.14.*). Het wordt bij patiënten met MS slechts gebruikt bij klachten refractair aan andere middelen (baclofen, tizanidine, botulinetoxine).[159]

- *Fampridine* (syn. 4-aminopyridine), een pyridinederivaat, heeft als indicatie het beperken van gangstoornissen door spasticiteit bij patiënten met multiple sclerose. De ongewenste effecten zijn talrij [*zie Folia juli 2023*].[159] Het wordt sinds februari 2018 niet meer terugbetaald voor nieuwe patiënten.

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**.
- Fampridine: antecedenten van convulsies, nierinsufficiëntie (SKP).
- Tizanidine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Baclofen en tizanidine: nausea, sedatie, hypotensie, verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, tremor, epilepsie.
- Botulinetoxine: afhankelijk van de plaats van de injectie spierzwakte op afstand van de injectieplaats, blefaroptosis, dysfagie, diplopie of ptosis, gezichtsverlamming. Zelden anafylactische reacties; zeer zelden en mogelijk fataal: aritmieën, myocardinfarct en aspiratiepneumonie.
- Cannabinoïden: anorexie, gastro-intestinale stoornissen, stemproblemen, droge mond, moeheid, slaperigheid, duizeligheid, syncope, aandachts- en geheugenstoornissen, verwardheid, hallucinaties, angst, depressie, stemmingsstoornissen, suïcidegedachten, delirium.
- Fampridine: gastro-intestinale stoornissen, urineweginfecties, angst, slapeloosheid, duizeligheid, nieuw optreden of verergeren van bestaande trigeminusneuralgie. Epilepsie-aanvallen en hartaritmieën werden waargenomen bij hoge doses.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Baclofen: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van baclofen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Zeker bij oraal gebruik van hoge doses (80 mg of meer per dag) tijdens de zwangerschap kunnen onthoudingsverschijnselen (convulsies) optreden bij het pasgeboren kind. Intrathecale toediening resulteert in veel lagere plasmaspiegels bij de moeder.
  - Botulinetoxine: er zijn nauwelijks gegevens over het gebruik van botulinetoxine tijdens de zwangerschap, maar lokale toepassing is waarschijnlijk veilig; bij intramusculaire toediening van de aanbevolen dosering komt het nauwelijks in de maternele circulatie terecht. Gezien het een grote molecule is, passeert het nauwelijks de placenta.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van tizanidine, cannabinoïden en fampridine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Baclofen: dit product gaat slechts in beperkte mate over in de moedermelk en wordt door de meeste van onze bronnen als waarschijnlijk veilig beschouwd tijdens de periode van borstvoeding. Bij intrathecale toediening zijn ongewenste effecten voor de zuigeling nog minder waarschijnlijk.
  - Tizanidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van tizanidine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Het is aannemelijk dat tizanidine in de moedermelk terechtkomt; gezien de sederende werking is terughoudendheid aangewezen.
  - Botulinetoxine: er zijn nauwelijks gegevens over het gebruik van botulinetoxine tijdens de borstvoeding, maar lokale toepassing is waarschijnlijk veilig; bij intramusculaire toediening van de

aanbevolen dosering komt het nauwelijks in de maternele circulatie terecht. Gezien het een grote molecule is, gaat het waarschijnlijk niet over in de moedermelk.
    - Cannabinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.
    - Fampridine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van fampridine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Baclofen, cannabinoïden en tizanidine: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus) en van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).
- Fampridine: risico van epilepsie-aanvallen bij associatie met geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen (*zie Inl.6.2.8.*).
- Tizanidine is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Cannabidiol is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

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:
    - Botulinetoxine-eenheden van verschillende specialiteiten zijn niet onderling uitwisselbaar.
- Cannabinoïden:
    - Voorzichtigheid bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen, matige of ernstige leverinsufficiëntie 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 kan zinvol zijn 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.[161]
- Bij de behandeling van een migraineaanval is het van belang reeds bij de eerste symptomen van hoofdpijn een geneesmiddel te starten.[162] De keuze van de behandeling hangt af van de individuele respons. Als eerste stap beveelt de Belgische richtlijn migraine een enkelvoudig analgeticum (NSAID) aan, eventueel geassocieerd met een gastroprokineticum. Paracetamol wordt niet aanbevolen als eerste keuze, tenzij NSAID's gecontraïndiceerd zijn of de patiënt nog geen andere medicatie heeft geprobeerd. Bij patiënten die na drie aanvallen niet met symptomatische medicatie geholpen konden worden, wordt aanbevolen een behandeling met orale triptanen op te starten.[161]
- Triptanen: er zijn geen argumenten dat de kleine verschillen in doeltreffendheid of ongewenste effecten

gerapporteerd tussen de orale triptanen onderling, een klinische betekenis hebben bij de behandeling van migraine.[163] Wel kunnen verschillen in werkingsduur en farmacokinetiek de keuze mee bepalen. Het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens eenzelfde migraineaanval die niet reageert op een eerste dosis, wordt in de SKP's afgeraden. Als de symptomen terugkeren na een initieel gunstig antwoord op een eerste inname, mag de patiënt een tweede dosis innemen met een interval van minstens 2 uur (4 uur voor naratriptan) na de eerste inname. Wanneer met verschillende triptanen onvoldoende verlichting bekomen wordt, kan toevoeging van een niet-opioïd analgeticum of een NSAID aan het triptaan overwogen worden.[163] Bij onvoldoende effect van orale triptanen kan bij een volgende episode subcutaan sumatriptan in auto-injector wel nog werkzaam zijn.[163] Voor sommige triptanen (subcutane of intranasale toedieningsvorm) wordt ook clusterhoofdpijn als indicatie vermeld in de SKP op basis van klinische studies.[164]

- Sumatriptan + naproxen: de vaste combinatie heeft als indicatie in de SKP de behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen wanneer monotherapie onvoldoende effect heeft gehad. De combinatie van sumatriptan + naproxen lijkt werkzamer te zijn dan placebo en dan de individuele inname van naproxen of sumatriptan [*zie Folia mei 2026*]. De werkzaamheid van de vaste combinatie is niet onderzocht ten opzichte van de inname van beide bestanddelen in aparte tabletten. Net zoals voor triptanen in monotherapie, wordt het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens eenzelfde migraineaanval die niet reageert op een eerste dosis, in de SKP's afgeraden. Als de symptomen terugkeren na een initieel gunstig antwoord op een eerste inname, mag de patiënt een tweede dosis innemen met een interval van minstens 2 uur na de eerste inname. De vaste combinatie laat niet toe de dosering van de aparte componenten individueel aan te passen of ze apart in te nemen en verhoogt het risico op ongewenste effecten. Zeker wanneer een tweede dosis wordt ingenomen bij heropflakkering van de symptomen, moet hiermee rekening gehouden worden [*zie Folia mei 2026*].
- Ergotderivaten: de risico-batenverhouding is negatief, gezien het gebrek aan degelijke studies, hun onvoorspelbaar effect en hun ongewenste effecten.[161] [17] Enkel oraal ergotamine in combinatie met coffeïne is nog gecommercialiseerd (*zie 10.9.1.3.*).
- CGRP-receptor antagonisten (*zie 10.9.2.3.*): atogepant en rimegepant, antagonisten van de receptor voor het calcitonin gene-related peptide (CGRP), hebben zowel preventieve (*zie 10.9.2.*) als acute behandeling van migraine bij volwassenen als indicatie in de SKP. Beide middelen toonden in gerandomiseerd onderzoek een superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo [*zie Folia april 2023* en *Folia augustus 2026*]. Er is nauwelijks rechtstreeks vergelijkend onderzoek met andere behandelingen voor de acute migraineaanval [*zie Folia december 2025*]. Volgens beperkte gegevens is rimegepant ook werkzaam bij patiënten met onvoldoende respons op triptanen.[165] 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. De meeste richtlijnen beschouwen de CGRP-receptor antagonisten als alternatief voor triptanen, wanneer deze niet verdragen worden of gecontra-indiceerd zijn.[166] [167] [168]
- Kinderen en adolescenten: ook bij kinderen en adolescenten komt migraine frequent voor. Er is beperkte evidentie voor de werkzaamheid van ibuprofen bij de acute migraineaanval bij kinderen. Voor de nasale toedieningsvorm van sumatriptan en zolmitriptan is migraine bij adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar vermeld als indicatie in de SKP. De werkzaamheid van de nasale toedieningsvormen bij adolescenten is vooral aangetoond voor sumitriptan; voor zolmitriptan is de evidentie beperkter.[169] [170]
- 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.[162] Het abrupt stoppen van overmatig gebruikte middelen kan een tijdelijke verergering van de hoofdpijn veroorzaken, en onttrekkingsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid.[162] [171]
- Noch de triptanen, noch de ergotderivaten hebben profylactisch gebruik als indicatie in de SKP.

- Het is onduidelijk of menstruele migraine een specifieke aanpak behoeft. Studies van goede methodologische kwaliteit ontbreken voor eerstelijnsanalgetica zoals acetylsalicylzuur, paracetamol en NSAID's; triptanen werden beperkt bestudeerd en bleken werkzamer dan placebo.[172]

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.
- Acute behandeling van clusterhoofdpijn (sommige triptanen).

Contra-indicaties

- Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie.
- Migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophtalmoplegic 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 sumitriptan 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 [*zie Folia juli 2025*]: 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.
- Risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt.
- 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.).
- 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 2de en 3de 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. Combinatiepreparaten triptaan + NSAID

Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.1.*.
- De vaste combinatie van sumatriptan en naproxen heeft als indicatie in de SKP de behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen wanneer monotherapie onvoldoende effect heeft gehad. De combinatie lijkt werkzamer te zijn dan placebo en dan de individuele inname van naproxen of sumatriptan. De werkzaamheid van de vaste combinatie is niet onderzocht ten opzichte van de inname van beide bestanddelen in aparte tabletten [*zie Folia mei 2026*].
- Net zoals voor triptanen in monotherapie, wordt het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens eenzelfde migraineaanval die niet reageert op een eerste dosis, in de SKP's afgeraden. Als de symptomen terugkeren na een initieel gunstig antwoord op een eerste inname, mag de patiënt een tweede dosis innemen met een interval van minstens 2 uur na de eerste inname.
- De vaste combinatie laat niet toe de dosering van de aparte componenten individueel aan te passen of ze apart in te nemen en verhoogt het risico op ongewenste effecten. Zeker wanneer een tweede dosis wordt ingenomen bij heropflakkering van de symptomen, moet hiermee rekening gehouden worden [*zie Folia mei 2026*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen wanneer een monotherapie onvoldoende effect heeft gehad.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap: na de 20^{e} week.**
- Voorgeschiedenis van een hartinfarct of ischemische hartziekte, coronaire vasospasme, perifere vaatziekte of symptomen of tekenen die wijzen op ischemische hartziekte.
- Voorgeschiedenis van ischemische CVA of TIA.
- Ernstig hartfalen.
- Matige en ernstige hypertensie en onbehandelde milde hypertensie.
- Eerdere overgevoeligheidsreacties op acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Actief acuut maag- of duodenumulcus of gastro-intestinale bloeding of eerdere recidiverende episodes

hiervan. Voorgeschiedenis van bloeding of perforatie van het bovenste maag-darmkanaal gerelateerd aan een eerdere behandeling met NSAID's.
- Ernstig nierfalen.
- Matige en ernstige leverinsufficiëntie.
- Combinatie met ergotderivaten.
- Combinatie met monoamineoxidase-inhibitoren en binnen 2 weken na het staken van de behandeling met MAO-inhibitoren.

Ongewenste effecten

- Zwaar en drukkend gevoel in de borststreek.
- Tijdelijke stijging van de bloeddruk kort na de behandeling.
- Verergeren van chronisch hartfalen, dyspnee.
- Gastro-intestinale klachten, ulcera. Pijn in de bovenbuik, brandend maagzuur.
- Misselijkheid, braken; constipatie.
- Duizeligheid, tintelingen, slaperigheid, vermoeidheid, gevoelsstoornissen, waaronder paresthesie en hypoesthesie, gevoelens van warmte of kou, pijn, spierpijn.
- Hoofdpijn. Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij overmatig chronisch gebruik (*zie 10.9.1.*).
- Hitteopwellingen.
- Acute en chronische nierinsufficiëntie.
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), met soms kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur of met een andere NSAID.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Sumatriptan: van alle triptanen is er de meeste ervaring bestaat met sumatriptan. Er zijn geruststellende resultaten i.v.m. incidenteel gebruik van sumitriptan 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.
- Naproxen:
  - In het eerste trimester lijkt het risico op afwijkingen zeer klein bij kortdurend gebruik in de gebruikelijke doseringen. Het risico op een spontane miskraam en teratogeniteit is beperkt.
  - NSAID's zijn afgeraden tijdens het tweede trimester en zijn gecontra-indiceerd vanaf het derde trimester.
- Borstvoeding:
  - Sumatriptan is waarschijnlijk veilig tijdens borstvoeding.
  - Naproxen gaat over in de moedermelk en kan bij langdurig gebruik opstapelen bij het kind. Toch is het niet erg waarschijnlijk dat occasioneel gebruik ongewenste effecten veroorzaakt. Gebruik gedurende een korte tijd is weinig onderbouwd, maar waarschijnlijk veilig.

Interacties

- Deze van de verschillende bestanddelen, *zie 10.9.1.1.* en *9.1.1.*.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.9.1.1.* en *9.1.1.*.

Posologie

- 1 tablet 85 mg sumatriptan / 500 mg naproxen bij de eerste symptomen van hoofdpijn.
- Indien er wel een antwoord op de eerste dosis is, maar de symptomen komen terug, dan kan de toediening één maal herhaald worden; men moet minstens 2 uur wachten tussen de dosissen (maar zie ook rubriek *"Plaatsbepaling"*).

10.9.1.3. Ergotderivaten in combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.1.*
- Enkel ergotamine in combinatie met coffeïne is nog gecommercialiseerd. Ergotamine heeft een lage biologische beschikbaarheid en kan symptomen als nausea en braken, die vaak gepaard gaan met de migraineaanval, versterken.[17 162]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Migrainecrisis en vasculaire hoofdpijn.

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 ophtalmoplegic 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, β-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 is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- De ergotderivaten mogen niet profylactisch of frequent (niet meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt.

10.9.2. Profylactische middelen

Plaatsbepaling

- De *Belgische Richtlijn Migraine bij volwassenen* adviseert om een profylactische behandeling toe te voegen

als de patiënt twee of meerdere dagen per maand een migraineaanval heeft die hem belemmert in zijn functioneren, indien de acute behandelingsstrategiëen zijn gemaximaliseerd, en als hij bereid is om dagelijks medicatie in te nemen.[173] De richtlijn dateert van voor de commercialisatie van de monoklonale antilichamen voor migraine en de CGRP-receptor antagonisten, die niet dagelijks toegediend worden.

- Profylactische behandeling vermindert de ernst en de frequentie van de aanvallen, maar kan deze niet altijd volledig voorkomen. Een halvering van het aantal migrainedagen wordt door de *International Headache Society* als succesvol beschouwd.[174 175]
- Bèta-blokkers zonder intrinsieke (*zie 1.5.*) sympathicomimetische activiteit hebben een goede risico-batenverhouding. Enkel voor metoprolol en propranolol is de indicatie vermeld in de SKP. Ook atenolol en bisoprolol blijken werkzaam (indicatie niet vermeld in de SKP).[163 173]
- Valproïnezuur (offlabel), topiramaat, amitriptyline (*zie 10.3.*) en flunarizine zijn eveneens werkzaam gebleken.[163] Flunarizine is niet meer gecommercialiseerd sinds december 2024. In de Belgische richtlijn migraine, die dateert van voor de commercialisatie van de monoklonale antilichamen voor migraine en de CGRP-receptor antagonisten, wordt topiramaat aanbevolen indien bèta-blokkers gecontra-indiceerd zijn.[173] **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 lisinopril (*zie 1.7.1.*), candesartan (*zie 1.7.2.*) en venlafaxine (*zie 10.3.*) is er beperkt bewijs van doeltreffendheid.[176] Migraine profylaxe is niet opgenomen in de SKP van de specialiteiten.
- Monoklonale antilichamen: Erenumab en eptinezumab zijn monoklonale antilichamen 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. Voor al deze monoklonale antilichamen vermeldt de SKP als indicatie 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 verder uit te klaren [*zie Folia augustus 2021 en Folia juni 2023*]. De eerste vergelijkende studie tussen een monoklonaal antilichaam en een gepant vond geen verschil in respons.[177]
- CGRP-receptor antagonisten: Rimegepant en atogepant zijn laagmoleculaire antagonisten van de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) *receptor*, ook wel gepants genoemd. Beide middelen hebben zowel preventieve als acute (*zie 10.9.1.*) behandeling van migraine als indicatie in de SKP. Voor profylaxe wordt als indicatie vermeld: de preventieve behandeling van migraine bij volwassen patiënten die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben; voor atogepant zowel bij episodische als chronische migraine; voor rimegepant enkel bij episodische migraine. Beide geneesmiddelen gaven in gerandomiseerde studies een significante afname van het aantal migrainedagen ten opzichte van placebo; voor rimegepant was dit verschil eerder bescheiden (*zie Folia april 2023 en Folia maart 2024*). De plaats van de CGRP-receptor antagonisten ten opzichte van de andere beschikbare profylactische antimigrainemiddelen is nog onduidelijk.
- 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).[163]
- 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 hoofdpijnkalender.[173 163] Afbouw van een preventieve behandeling kan volgens de Belgische Richtlijn Migraine bij volwassenen worden overwogen na 6 tot 12 maanden succesvolle behandeling.[173]
- Bij zeer invaliderende migraine worden soms verschillende profylactische middelen geassocieerd, maar hierover bestaat nauwelijks gecontroleerd onderzoek.
- Over profylaxe bij menstruele migraine ontbreken kwaliteitsvolle studies. Ononderbroken inname van hormonale anticonceptiva of hormonale postmenopauzale middelen kan overwogen worden bij migraine

zonder aura; bij migraine met aura zijn oestrogenen gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico van CVA.[163]

10.9.2.1. Flunarizine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.2.*
- Flunarizine is niet meer gecommercialiseerd sinds december 2024.

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.*
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste vier migrainedagen per maand hebben.

Ongewenste effecten

- Alopecie
- Erenumab, fremanezumab en galcanezumab:
  - Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
  - Obstipatie (vooral met erenumab).
  - Pruritus.
  - Verergering van fenomeen van Raynaud.
  - Ernstige overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, anafylactische reacties, urticaria,...) kunnen optreden binnen enkele minuten tot een maand na toediening.
  - Erenumab: ook spierspasmen.
  - Fremanezumab: ook duizeligheid, bronchitis.
  - Galcanezumab: ook duizeligheid.
- Eptinezumab: rinofaryngitis, infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties (soms ernstig) en vermoeidheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van monoklonale antilichamen tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding [*zie Folia juli 2025*]: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van

gebruik van monoklonale antilichamen tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische of neurologische 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

- Atogepant en rimegepant, antagonisten van de receptor voor het calcitonin gene-related peptide (CGRP), hebben zowel preventieve behandeling van migraine (*zie 10.9.2.*) als behandeling van de acute migraineaanval (*zie 10.9.1.*) als indicatie in de SKP.
- Enkel atogepant wordt onder bepaalde voorwaarden en alleen voor de indicatie profylactische behandeling van migraine terugbetaald.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen.
- Preventieve behandeling van episodische en chronische (enkel atogepant) migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben.

Ongewenste effecten

- 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 /dag.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van CGRP-receptor antagonisten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP's wordt gebruik tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.
- Borstvoeding [*zie Folia juli 2025*]: 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/dag bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
- Rimegepant en atogepant moeten worden vermeden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

10.10. Middelen bij myasthenie

Plaatsbepaling

- De grote meerderheid van de myastheniebeelden is auto-immuun.
- Gevallen van de novo myasthenie en verergering van de myasthenie werden gemeld in verband met geneesmiddelen, onder andere met de statines.[178 179]
- De cholinesterase-inhibitor pyridostigmine inhibeert de enzymatische hydrolyse van acetylcholine ter hoogte van het perifere zenuwstelsel, zodat een verhoogd effect van deze neurotransmitter wordt gezien op de dwarsgestreepte spieren en op de gladde spieren. Pyridostigmine maakt deel uit van de initiële behandeling van de meeste patiënten met myasthenia gravis.[180]
- Corticosteroïden (*zie 5.5.*) worden, al dan niet tijdelijk toegevoegd aan een behandeling met pyridostigmine bij patiënten met ernstige symptomen of bij patiënten met matige symptomen en onvoldoende respons op pyridostigmine-monotherapie.[180]
- Heel wat immunosuppressiva (meeste ervaring uit klinische studies met azathioprine en mycofenolaat, *zie 12.3.1.*) worden gebruikt bij patiënten met contra-indicaties voor corticosteroïden of bij wie hoge doses corticosteroïden nodig zijn (indicatie niet vermeld in de SKP).[180] De immunomodulatoren eculizumab, ravulizumab en zilucoplan (*zie 12.3.2.6.1.*), efgartigimod alfa (*zie 12.3.2.7.5.*) en rozanolixizumab (*zie 12.3.2.7.7.*) hebben bepaalde ernstige vormen van myasthenia gravis als indicatie in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Myasthenia gravis.

Contra-indicaties

- Urinewegobstructie.

Ongewenste effecten

- Ongewenste cholinerge effecten (nausea, braken, prikkeling van het centrale zenuwstelsel, bradycardie, bronchospasme); bij overdosering kunnen de meeste ervan 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

Plaatsbepaling

- Voor volgende niet-medicamenteuze interventies is de werkzaamheid bij dementie voldoende aangetoond in klinische studies: ondersteuning van de mantelzorger door psycho-educatieve en

psychosociale interventies, opleiding van het verzorgend personeel in de instellingen, programma's voor lichaamsbeweging, cognitieve stimulering of training van de patiënt.[181]

- De risicobatenverhouding van anti-Alzheimermiddelen staat ter discussie [*zie Folia augustus 2018*], gezien hun effect bescheiden is en zij vrij veel ongewenste effecten hebben.[182]
- Er zijn geen argumenten voor een neuroprotectief effect of voor een preventief effect van anti-Alzheimermiddelen in het ontstaan van ziekte van Alzheimer, noch in de algemene populatie, noch bij mensen met milde cognitieve stoornissen.[183]
- Het is niet duidelijk in hoeverre anti-Alzheimermiddelen de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving verbeteren; deze middelen werden vergund (geregistreerd) op basis van testen voor cognitieve functie als eindpunten.[182] Of deze geneesmiddelen de nood voor opname in een gespecialiseerde instelling kunnen uitstellen, is controversieel.[182]
- 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 qua doeltreffendheid.[184] Er is geen overtuigende evidentie dat de cholinesterase-inhibitoren een gunstig effect hebben op dementie-gerelateerde gedragsstoornissen.[182]
- Met de cholinesterase-inhibitoren werd ook bij dementie gerelateerd aan de ziekte van Parkinson[185] , bij Lewy body-dementie[186] en bij vasculaire dementie[187] 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 geeft bescheiden winst bij gevorderde ziekte van Alzheimer in kortdurende studies.[188] [182] De risico-batenverhouding wordt in vraag gesteld [*zie Folia augustus 2018*].
- Of combineren van twee anti-Alzheimermiddelen voordelen biedt, is controversieel. Er zijn geen gecontroleerde studies die twee cholinesterase-inhibitoren combineren. De combinatie van een cholinesterase-inhibitor met memantine levert in kortdurende studies bescheiden winst op[188] [182] , maar de risico-batenverhouding wordt in vraag gesteld [*zie Folia augustus 2018*].
- Het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract EGb 761 heeft geen bewezen effect bij patiënten met ziekte van Alzheimer.[189] Voor de vele voedingssupplementen die Ginkgo biloba bevatten, is er geen evidentie.
- Voor andere middelen die gepromoot 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) is er geen bewezen effect.[190] [191] [192] [193] [194] [195] [196] [197] [198] [199]
- Voor het gebruik van antipsychotica bij gedragsstoornissen gerelateerd aan dementie, *zie 10.2.*.

10.11.1. Cholinesterase-inhibitoren

Plaatsbepaling

- *Zie 10.11.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.
- Lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopatische ziekte van Parkinson (sommige SKP's).

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, sinoatriale 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 en rivastigmine: verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes zie Inl.6.2.2.*).
- Galantamine: Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose.

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij de ziekte van Alzheimer in het algemeen *zie 10.11.* rubriek "Plaatsbepaling".
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
- Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. Torsades de Pointe).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding negatief is.

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. β-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

- Volgens de SKP dienen cholinesterase-inhibitoren 's avonds toegediend te worden, maar kan in geval van abnormale dromen, nachtmerries of slapeloosheid een inname ochtends worden overwogen.
- 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

Plaatsbepaling

- *Zie 10.11.*
- Memantine is een antagonist van de glutamaatreceptoren (type NMDA).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ziekte van Alzheimer.

Ongewenste effecten

- Hallucinaties, verwardheid, agitatie, duizeligheid, hoofdpijn, moeheid, bradycardie en atrioventriculair blok.

Oudere patiënten

- Memantine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding

negatief is.

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.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cognitieve stoornissen bij mild tot matige dementie.

Contra-indicaties

- Bloedstollingsstoornissen.

Ongewenste effecten

- Convulsies bij personen met antecedenten van epilepsie [*zie Folia augustus 2003*].
- Bloedingsrisico.

Interacties

- Mogelijk verhoogd bloedingsrisico bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico verhogen (bv. anti-aggregantia, NSAID's).

10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington

Plaatsbepaling

- Tetrabenazine heeft antidopaminerge effecten. Het heeft als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van de ziekte van Huntington (chorea). Ook antipsychotica kunnen in deze indicatie gebruikt worden indien de choreatische bewegingen zeer invaliderend zijn.[200]
- Tetrabenazine wordt ook offlabel gebruikt voor de behandeling van tardieve dyskinesieën.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperkinetische bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington.

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 Ic. in Inl.6.3.*).

10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)

Plaatsbepaling

- Riluzol en tofersen vertragen de progressie van amyotrofe laterale sclerose (ALS) en zorgen voor een lichte verlenging van de overleving.[201]
- Het gebruik van tofersen is beperkt tot de subgroep van ALS-patiënten met een mutatie in het superoxidedismutase 1-gen (SOD1).

Contra-indicaties

- Riluxol: actieve leveraandoening, verhoogde transaminasen (> 3 maal de bovenste grens van de normaalwaarden).

Ongewenste effecten

- Riluxol: asthenie, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, nausea, stijging van de serumtransaminasen, anafylactische reacties en angio-oedeem.
- Tofersen:
  - Frequent: spier- en gewrichtspijn, vermoeidheid, toename van eiwitten en/of witte bloedcellen in het cerebrospinaal vocht en koorts.
  - Risico op ernstige bijwerkingen: myelitis, verhoogde intracraniale druk, papiloedeem, radiculitis en aseptische meningitis.

Interacties

- Riluzol is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij voorgeschiedenis van gestoorde leverfunctie en bij patiënten met verhoogde transaminasen.

10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)

Volgende geneesmiddelen worden gebruikt bij multiple sclerose (MS).

- Basisbehandeling
  - Eerstelijnsbehandeling:
    - interferonen β-1a en β-1b (*zie 12.3.2.3.2.*)
    - glatirameeracetaat (*zie 12.3.2.4.5.*)
    - teriflunomide (*zie 12.3.2.4.8.*)
    - dimethylfumaraat en tegomilfumaraat (*zie 12.3.2.4.4.*)
    - ozanimod en ponesimod (*zie 12.3.2.4.7.*).
  - 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, ofatumumab en ublituximab (*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 Multiple Sclerosis - RRMS)*.
  - Primair progressieve MS *(Primary-Progressive Multiple Sclerosis - PPMS)*.
  - Secundair progressieve MS *(Secondary-Progressive Multiple Sclerosis - SPMS)*.
- De behandeling van MS berust op de behandeling van exacerbaties, een basisbehandeling (preventie van exacerbaties) en de behandeling van de chronische symptomen.[159]
- Behandeling van exacerbaties
  - De behandeling bestaat meestal uit intraveneuze toediening van een corticosteroïd (bv. methylprednisolon). Soms worden perorale corticosteroïden toegediend.[159]
- Preventie van exacerbaties
  - De behandeling wordt individueel aangepast in functie van patiëntfactoren (comorbiditeit, zwangerschapswens, ...), de ziekte (prognostische factoren, ...), de toedieningsweg en de ongewenste effecten die de patiënt bereid is te aanvaarden.
  - De geneesmiddelen gebruikt bij MS werken in op het immuunsysteem en verminderen het aantal exacerbaties en nieuwe laesies op beeldvorming. Ze hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie en worden beschouwd als "*disease-modifying drugs*".[202] De beschikbare geneesmiddelen zijn voornamelijk onderzocht bij *Relapsing-Remitting MS*. Bij gebrek aan onderling vergelijkende studies is de plaats van de verschillende behandelingen ten opzichte van elkaar vaak onduidelijk. Het is een snel evoluerend veld; met onderstaande opsomming pogen we een overzicht te bieden, zonder de ambitie hierin volledig of al te gedetailleerd te zijn.
    - Interferonen β, glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat en tegomilfumaraat en de S1P receptor modulatoren fingolimod, ozanimod en ponesimod worden beschouwd als eerstelijnsmiddelen bij MS.[159] Hun langetermijneffecten zijn onvoldoende gekend. De risico-batenverhouding van teriflunomide is ongunstig vanwege de ernstige, soms fatale, ongewenste effecten en de onzekere klinische werkzaamheid.[203] Volgens de SKP zijn de S1P receptor modulatoren enkel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met *Relapsing-Remitting MS* met actieve ziekte.
    - Natalizumab [*zie Folia januari 2014*], alemtuzumab [*zie Folia februari 2015*], cladribine [*zie Folia december 2018* en *Folia augustus 2024*], mitoxantron en de anti-CD20-monoklonale antilichamen ocrelizumab [*zie Folia april 2018*], ofatumumab [*zie Folia oktober 2021*] en ublituximab [*zie Folia maart 2025*][202] zijn tweedelijnsbehandelingen bij RRMS. Ze geven vaak een hoger risico op ernstige ongewenste effecten dan de eerstelijnsmiddelene.[202]
  - 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.[202]
  - Behandeling van secundair progressieve MS: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van sommige interferonen β en siponimod. De risico-batenverhouding van siponimod is onduidelijk [*zie Folia december 2021*].
  - De mogelijkheid om de behandeling te staken bij bepaalde stabiele patiënten wordt onderzocht.[204 205]

- Aanpak van de chronische symptomen
  - Vermoeidheid: amantadine (niet meer beschikbaar in België) en bepaalde psychostimulantia (o.a. modafinil, *zie 10.4.*) worden offlabel gebruikt, maar de doeltreffendheid is twijfelachtig.[159]
  - Spasticiteit: cannabis zou volgens sommige studies de ernst van de spasticiteit door multiple sclerose verminderen (*zie 10.8.*). Voor de andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij spasticiteit, *zie 10.8.*.
  - Tremor en ataxie: β-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.[159]
  - Pijn: pijn is vaak neuropathisch van aard [*zie 8.1.*]. De werkzaamheid van cannabisderivaten bij chronische neuropathische pijn is slechts beperkt aangetoond [*zie Folia december 2019*]. De risico-batenverhouding van cannabisderivaten is onduidelijk (*zie 8.1.*).
  - Trigeminusneuralgie in het kader van MS: carbamazepine en oxcarbazepine hebben een gunstige risico-batenverhouding. Bij onvoldoende doeltreffendheid kunnen andere anti-epileptica of andere, meer invasieve benaderingen worden gebruikt.[206 207]
  - Overactieve blaas met urge-incontinentie is frequent bij patiënten met MS; anticholinergica, botulinetoxine injecties, en in mindere mate het β_3-mimeticum mirabegron kunnen een plaats hebben [*zie 7.1.1.*].[159 208 209]

Referentielijst

1. **Worel**, *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn*, 2018, https://ebpnet.be/nl/ebsources/250?searchTerm=BENZO
2. **De Crescenzo Franco ; D'Alò Gian Loreto ; Ostinelli Edoardo G. ; Ciabattini Marco ; Di Franco Valeria ; Watanabe Norio ; Kurtulmus Ayse ; Tomlinson Anneka ; Mitrova Zuzana ; Foti Francesca ; Del Giovane Cinzia ; Quested Digby J. ; Cowen Phil J. ; Barbui Corrado ; Amato Laura ; Efthimiou Orestis ; Cipriani Andrea**, *Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9|https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)00878-9.pdf
3. **Worel**, *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22C948EE83-6347-471C-8F4A-A97500D96B44%22%7D (geraadpleegd op 2018-10-10)
4. **BMJ Best Practice**, *Insomnia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/227/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-02-06)
5. **BMJ Best Practice**, *Generalised anxiety disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
6. **DeMartini Jeremy ; Patel Gayatri ; Fancher Tonya L.**, *Generalized Anxiety Disorder*, Annals of Internal Medicine, 2019, https://doi.org/10.7326/AITC201904020|https://watermark.silverchair.com/aitc201904020.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAe0wggHpBgkqhkiG9w0BBwaggggHaMIIB1gIBADCCAc8GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNVhDrWmgAaWNlpQ6AgEQgIIBoAOhjjvERwFr6hfdOwWBzOGH4w2Bw9gVDlAPYCesTexTmCyZs0j7pYJ8a4cj18apipgFJNfveSJpPmntJX8EctI3U4Q9FVmNOEMPmghFCp--2lUkHKq06f2_6nVCcQ4BnIxnrtZ2hFwOCkDDvzguu5pHm-2L0hccrdWpjfMnsb7OYhTWW0pqurBPUjmlzpea-A-P4A9zOaT_52lm0be8n_TIWcRL8R8cl5eCH_UahJmeWeRgd_iQxDvxUTiHnOg4TgP9NwNEuabRkLw9ID1W79ebfjHm_BBl4IUBH8IC2BdQrPgZKC7xsXym_6nNAkK-MkUl1uyy9a-4d6jfGzLH8he7mk3aLvYcVZhpRvAvLk8uuLE7dsQy3a6nt7KaD42VNGD46xl95J1gVvBaxkqbAeJkFA4WNc1hkJGAYCmZjBFvsiQBYD8osheEIfLGmzRnB1SXf0i672DKtGeY036A30mnGLaZcgSHseJPq9KirHJs5D8d6rvcAg7dll-NEgkwBghO6tJWOaKgSk3EyKU-z3QdW_cEDXqOF6UUnk3uCweq
7. **BMJ Best Practice**, *Panic Disorder>Management (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1120/management-approach
8. **BMJ Best Practice**, *Social Anxiety Disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-01)
9. **Batelaan N. ; De Boer A.A. ; Duker M. ; Et al.**, *NHG-Standaard Angst (M62)*, NHG, 2025
10. **Guaiana G. ; Barbui C. ; Cipriani A.**, *Hydroxyzine for generalised anxiety disorder*, Cochrane Database Syst Rev, 2010, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154375
11. **Dynamed**, *Generalized Anxiety Disorder>Management>Consultation and referral*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/generalized-anxiety-disorder#LAVENDER_OIL (geraadpleegd op 2024-02-05)
12. **Miyasaka L. S. ; Atallah A. N. ; Soares B. G.**, *Passiflora for anxiety disorder*, Cochrane Database Syst Rev, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253512
13. **Brunton L. L. ; Hilal-Dandan R. ; Knollmann B. C.**, *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e.*, 2017
14. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-22)
15. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-22)
16. **Worel**, *Convulsies bij kinderen en volwassenen*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1319?searchTerm=convulsies (geraadpleegd op 2020-10-13)
17. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, http://www.medicinescomplete.com (geraadpleegd op 2024-06-04)
18. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (geraadpleegd op 2025-10-23)
19. **Schildmann E.K. ; et al.**, *Medication and Monitoring in Palliative Sedation Therapy: A Systematic Review and Quality Assessment of Published Guidelines*, 2015
20. **ACHG**, *Palliatieve zorg (symptoomcontrole)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1274?searchTerm=palliati (geraadpleegd op 2020-07-02)
21. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Contents*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (geraadpleegd op 2024-02-05)
22. **Worel**, *Agitatie bij volwassenen*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1321?searchTerm=AGITATIE (geraadpleegd op 2024-02-05)
23. **Ogawa Y. ; Takeshima N. ; Hayasaka Y. ; Tajika A. ; Watanabe N. ; Streiner D. ; Furukawa T. A.**, *Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31158298
24. **Domus Medica**, *Depressie bij volwassenen. Beleid*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1219?searchTerm=depressie (geraadpleegd op 2017-02-25)
25. **Anonymous**, *Melatonin for jet lag*, Drug and Therapeutics Bulletin, 2020, https://dtb.bmj.com/content/dtb/58/2/21.full.pdf
26. **BMJ Best Practice**, *Jet lag and sleep phase disorders>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1017/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
27. **Stolk LML**, *Geen melatonine bij primaire slaapstoornissen*, Geneesmiddelenbulletin, 2020
28. **Liira J. ; Verbeek J. H. ; Costa G. ; Driscoll T. R. ; Sallinen M. ; Isotalo L. K. ; Ruotsalainen J. H.**, *Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113164
29. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice Schizophrenia>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/management-recommendations
30. **Zorginstituut Nederland**, *Farmacotherapeutisch Kompas*, https://farmacotherapeutischkompas.nl
31. **Burry L. ; Mehta S. ; Perreault M. M. ; Luxenberg J. S. ; Siddiqi N. ; Hutton B. ; Fergusson D. A. ; Bell C. ; Rose L.**, *Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29920656

32. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Complications (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications
33. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Psychosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#TREATMENT_OF_PSYCHOSIS (geraadpleegd op 2024-02-06)
34. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>General Management Strategies>Pharmacologic Management>Antipsychotic Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_IHG_NDW_DRB (geraadpleegd op 2024-02-06)
35. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications (geraadpleegd op 2024-02-22)
36. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-06)
37. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-06)
38. **Davies P. ; Ijaz S. ; Williams C. J. ; Kessler D. ; Lewis G. ; Wiles N.**, *Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD010557.pub2
39. **Sharp Carla**, *Personality Disorders*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2120164|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra2120164?articleTools=true
40. **Campforts Bea ; Drukker Marjan ; Crins Joost ; van Amelsvoort Therese ; Bak Maarten**, *Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis.*, BJPsych Open, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36651070
41. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Evaluation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_Q2C_VDG_MRB (geraadpleegd op 2024-02-06)
42. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-12)
43. **Watt J. A. ; Goodarzi Z. ; Veroniki A. A. ; Nincic V. ; Khan P. A. ; Ghassemi M. ; Thompson Y. ; Tricco A. C. ; Straus S. E.**, *Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis*, Ann Intern Med, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31610547|https://watermark.silverchair.com/aime201911050-m190993.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAgowggIGBgkqhkiG9w0BBwaggggH3MIIB8wIBADCCAewGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNNCkGflKKAVIEAf1AgEQgIIBvbabHn06SXIS6b_19uVsV8uPswAFNV-KUN-P2iyFNPb2EJCA-hBrxzd6f4_J-Mo9dtKyrEgQIQofhAqNTcMaO9Ic_5zoe6Fx4BBHOg7M2RH3YIdjfBBoEMQppKBIUCtH4uSuT5RRGhI7bmnIKDFi8mLAXmUkX59gqnup2zTvGFUpl2vCqeyIXMdsXbv-19GFtvwTekPT6icF0eHK9HV5c-r8iCXYd60wOxcaeQy1IhwPJo-02vlQ5BH4j4IH_S55jJKWwYQJ4iDkSO_sY8V-v1lObitmDH2Ts3MbKXxg-reqmvcbzVGdZJMV8W3WbXtwaoiw4rHwdOmVf_XN9PoY2CIWte0zjLqd1_0IgVPFU1HMfPlFpMjCv1vNXtkv6vdyAOU1rOvZdQq_fvH4kE9JUnmejw37MB69Aw-Ne3-PJnzn-TP6M5ZVzsCZ5HezC2xkFKsAy3k9mwUXpQsjjQFufQb41n808xETLHLN_NUGxVN_yYIAJo3jjskEzlVCkTnnGz2Sgmh1zfpliWmE9wKTaGAiPnIb0NXn6S48IvcFQmGXK2DZxWJaiXOwwl45DvwV-AD-IAzwfnFUoDXX4Xs
44. **Watt Jennifer A ; Thompson Wade ; Marple Roger ; Brown Deborah ; Liu Barbara**, *Managing neuropsychiatric symptoms in patients with dementia*, BMJ, 2022, https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-069187.full.pdf
45. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_P2W_3FG_MRB (geraadpleegd op 2024-02-06)

46. **Van Leeuwen E. ; Petrovic M. ; van Driel M. L. ; De Sutter A. I. ; Vander Stichele R. ; Declercq T. ; Christiaens T.**, *Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605970
47. **Damen - Van Beek Z.**, *NHG-Standaard "Delier"*, Geneesmiddelenbulletin, 2014
48. **Seppala Lotta J ; Wermelink Anne M A T ; de Vries Max ; Ploegmakers Kimberley J ; van de Glind Esther M M ; Daams Joost G ; van der Velde Nathalie**, *Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics.*, J Am Med Dir Assoc, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402652
49. **Kishimoto Taishiro ; Hagi Katsuhiko ; Kurokawa Shunya ; Kane John M ; Correll Christoph U**, *Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.*, Psychol Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35510505
50. **Wang Jijun ; Sampson Stephanie**, *Sulpiride versus placebo for schizophrenia.*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729184
51. **BMJ Best Practice**, *Schizophrenia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-06)
52. **Amato Laura ; Minozzi Silvia ; Davoli Marina**, *Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome.*, Cochrane Database Syst Rev, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678378
53. **Mestre Tiago ; Ferreira Joaquim ; Coelho Miguel M ; Rosa Mário ; Sampaio Cristina**, *Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease.*, Cochrane Database Syst Rev, 2009, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588393
54. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-06)
55. **Declercq T ; Habraken H. ; Van den Ameele H. ; Callens J. ; De Lepeleire J. ; Cloetens H.**, *Richtlijn depressie bij volwassenen*, 2017
56. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management>Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-02-08)
57. **BMJ Best Practice**, *Depression in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/785/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-06)
58. **De Coninck L. ; De Vliegher K. ; D'hanis G.**, *Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers*, 2017
59. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Depression*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#PYSCHIATRIC_CONDITIONS_ASSOCIATED_WITH_PARKINSON_DISEASE (geraadpleegd op 2024-02-08)
60. **Katzman Martin A ; Bleau Pierre ; Blier Pierre ; Chokka Pratap ; Kjernisted Kevin ; Van Ameringen Michael ; Antony Martin M ; Bouchard Stéphane ; Brunet Alain ; Flament Martine ; Grigoriadis Sophie ; Mendlowitz Sandra ; O'Connor Kieron ; Rabheru Kiran ; Richter Peggy M A ; Robichaud Melisa ; Walker John R**, *Obsessive compulsive disorder>management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/362/management-approach (geraadpleegd op 2025-06-26)
61. **Szuhany Kristin L. ; Simon Naomi M.**, *Anxiety Disorders: A Review*, JAMA, 2022, https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744|https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2799904/jama_szuhany_2022_rv_220019_1671488975.84463.pdf
62. **Chawla Natasha ; Anothaisintawee Thunyarat ; Charoenrungrueangchai Kridsada ; Thaipisuttikul Papan ; McKay Gareth J ; Attia John ; Thakkinstian Ammarin**, *Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*, BMJ, 2022, https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-066084.full.pdf
63. **Guaiana G. ; Meader N. ; Barbui C. ; Davies S. J. C. ; Furukawa T. A. ; Imai H. ; Dias S. ; Caldwell D. M. ; Koesters M. ; Tajika A. ; et al.**, *Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023,

https://doi.org//10.1002/14651858.CD012729.pub3
64. **Kopcalic K. ; Arcaro J. ; Pinto A. ; Ali S. ; Barbui C. ; Curatoli C. ; Martin J. ; Guaiana G.**, *Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012942.pub2
65. **Williams T. ; Phillips N. J. ; Stein D. J. ; Ipser J. C.**, *Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, https://doi.org//10.1002/14651858.CD002795.pub3
66. **Bacaltchuk Josué ; Hay Phillipa PJ**, *Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa*, 2003
67. **Banzi R. ; Cusi C. ; Randazzo C. ; Sterzi R. ; Tedesco D. ; Moja L.**, *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829028
68. **Ferraro M. C. ; Urquhart D. M. ; Ferreira G. E. ; Wewege M. A. ; Abdel Shaheed C. ; Traeger A. C. ; Hoving J. L. ; Visser E. J. ; McAuley J. H. ; Cashin A. G.**, *Antidepressants for low back pain and spine-related leg pain*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40058767
69. **Damen Z. ; De Vries L. ; Schep-Akkerman A. E. ; Van der Weele G. M.**, *Bedplassen (M59)*, NHG, 2023
70. **Stoffers-Winterling J. M. ; Storebø O. J. ; Pereira Ribeiro J. ; Kongerslev M. T. ; Völlm B. A. ; Mattivi J. T. ; Faltinsen E. ; Todorovac A. ; Jørgensen M. S. ; Callesen H. E. ; et al.**, *Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012956.pub2
71. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Personality disorders>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/489/management-approach
72. **BMJ Best Practice**, *Premenstrual syndrome and dysphoric disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/419/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-08)
73. **Dynamed**, *Premenstrual Syndrome>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premenstrual-syndrome#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-02-08)
74. **Sobieraj D. M. ; Martinez B. K. ; Hernandez A. V. ; Coleman C. I. ; Ross J. S. ; Berg K. M. ; Steffens D. C. ; Baker W. L.**, *Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults*, J Am Geriatr Soc, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31140587|https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgs.15966
75. **Domus Medica**, *Depressie bij volwassenen. Beleid.*, https://www.domusmedica.be/richtlijnen/depressie-bij-volwassenen (geraadpleegd op 2017-02-25)
76. **Ostuzzi Giovanni ; Gastaldon Chiara ; Tettamanti Mauro ; Cartabia Massimo ; Monti Igor ; Aguglia Andrea ; Aguglia Eugenio ; Bartoli Francesco ; Callegari Camilla ; Canozzi Andrea ; Carbone Elvira Anna ; Carrà Giuseppe ; Caruso Rosangela ; Cavallotti Simone ; Chiappini Stefania ; Colasante Fabrizio ; Compri Beatrice ; D'Agostino Armando ; De Fazio Pasquale ; de Filippis Renato ; Gari Matteo ; Ielmini Marta ; Ingrosso Gianmarco ; Mammarella Silvia ; Martinotti Giovanni ; Rodolico Alessandro ; Roncone Rita ; Sterzi Enrico ; Tarsitani Lorenzo ; Tiberto Elisa ; Todini Liliana ; Amaddeo Francesco ; D'Avanzo Barbara ; Barbato Angelo ; Barbui Corrado**, *Tolerability of vortioxetine compared to selective serotonin reuptake inhibitors in older adults with major depressive disorder (VESPA): a randomised, assessor-blinded and statistician-blinded, multicentre, superiority trial.*, EClinicalMedicine, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38384338
77. **Dean R. L. ; Hurducas C. ; Hawton K. ; Spyridi S. ; Cowen P. J. ; Hollingsworth S. ; Marquardt T. ; Barnes A. ; Smith R. ; McShane R. ; et al.**, *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, https://doi.org//10.1002/14651858.CD011612.pub3
78. **Rédaction Prescrire**, *Eskétamine (Spravato°) et dépression avec risque suicidaire élevé*, La Revue Prescrire, 2022
79. **Witt Katrina ; Potts Jennifer ; Hubers Anna ; Grunebaum Michael F ; Murrough James W ; Loo Colleen ; Cipriani Andrea ; Hawton Keith**, *Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials.*, Aust N Z J Psychiatry, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31729893

80. **Zaki Naim ; Chen Li Nancy ; Lane Rosanne ; Doherty Teodora ; Drevets Wayne C ; Morrison Randall L ; Sanacora Gerard ; Wilkinson Samuel T ; Young Allan H ; Lacerda Acioly L T ; Paik Jong-Woo ; Popova Vanina ; Fu Dong-Jing**, *Safety and Efficacy with Esketamine in Treatment-Resistant Depression: Long-Term Extension Study.*, Int J Neuropsychopharmacol, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40319349
81. **Wajs Ewa ; Aluisio Leah ; Holder Richard ; Daly Ella J ; Lane Rosanne ; Lim Pilar ; George Joyce E ; Morrison Randall L ; Sanacora Gerard ; Young Allan H ; Kasper Siegfried ; Sulaiman Ahmad Hatim ; Li Cheng-Ta ; Paik Jong-Woo ; Manji Husseini ; Hough David ; Grunfeld Jennifer ; Jeon Hong Jin ; Wilkinson Samuel T ; Drevets Wayne C ; Singh Jaskaran B**, *Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2).*, J Clin Psychiatry, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316080
82. **Reif A. ; Bitter I. ; Buyze J. ; Cebulla K. ; Frey R. ; Fu D. J. ; Ito T. ; Kambarov Y. ; Llorca P. M. ; Oliveira-Maia A. J. ; Messer T. ; Mulhern-Haughey S. ; Rive B. ; von Holt C. ; Young A. H. ; Godinov Y. ; Escape-Trd Investigators**, *Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37792613
83. **McShane R.**, *Loosening the Shackles of Depression*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37792619
84. **Cui Yong-Hua ; Zheng Yi**, *A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults.*, Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468236
85. **Ng Qin Xiang ; Venkatanarayanan Nandini ; Ho Collin Yih Xian**, *Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis.*, J Affect Disord, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064110
86. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/488/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-08)
87. **Carvalho Andre F. ; Firth Joseph ; Vieta Eduard**, *Bipolar Disorder*, N Engl J Med, 2020, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1906193|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1906193?articleTools=true
88. **Knipe Duleeka ; Padmanathan Prianka ; Newton-Howes Giles ; Chan Lai Fong ; Kapur Nav**, *Suicide and self-harm*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00173-8|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622001738?via%3Dihub
89. **Bauer M. S.**, *Bipolar Disorder*, Ann Intern Med, 2022, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/AITC202207190 %X Bipolar disorder (BD) affects approximately 2% of U.S. adults and is the most costly mental health condition for commercial insurers nationwide. Rates of BD are elevated among persons with depression, anxiety disorders, and substance use disorders—conditions frequently seen by primary care clinicians. In addition, antidepressants can precipitate manic or hypomanic symptoms or rapid cycling in persons with undiagnosed BD. Thus, screening in these high-risk groups is indicated. Effective treatments exist, and many can be safely and effectively administered by primary care clinicians.
90. **Danckaerts M. ; Van Liefferinge D. ; Raymond L. ; et al.**, *Zorgpad ADHD*, Zorgpad ADHD, 2020, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1272
91. **Boesen Kim ; Saiz Luis Carlos ; Erviti Juan ; Storebø Ole Jakob ; Gluud Christian ; Gøtzsche Peter C ; Jørgensen Karsten Juhl**, *The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder*, Evidence Based Medicine, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537554/pdf/ebmed-2017-110716.pdf
92. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-08)
93. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Attention deficit hyperactivity disorder in children>Evidence*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/814/evidence
94. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-08)

95. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/814/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-08)
96. **BMJ Best Practice**, *Narcolepsy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/428/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-08)
97. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096 (geraadpleegd op 2024-02-13)
98. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-13)
99. **NHG**, *NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/problematisch-alcoholgebruik (geraadpleegd op 2025-07-16)
100. **Dynamed**, *Alcohol Withdrawal Syndrome>Management>Medications>Antiseizure medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-withdrawal-syndrome#ANTICONVULSANTS (geraadpleegd op 2025-07-16)
101. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#GUID-B5766A8D-E14F-4EA5-97AA-88714C8C5560 (geraadpleegd op 2024-02-13)
102. **McPheeters Melissa ; O'Connor Elizabeth A. ; Riley Sean ; Kennedy Sara M. ; Voisin Christiane ; Kuznacic Kaitlin ; Coffey Cory P. ; Edlund Mark D. ; Bobashev Georgiy ; Jonas Daniel E.**, *Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19761|https://watermark.silverchair.com/jama_mcpheeters_2023_oi_230114_1698789093.83672.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1gwggNUBgkqhkiG9w0BBwaggggNFMIIDQQIBADCCAzoGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsMa0LZ-2HfFf8YClAgEQgIIDC2KYdf6kfJKyBChyT-Z6RfVuGpuW0elAVjbgRxoIkH4sbvuZSSXXhw1dNOFY4B4omQ5B877o1jSd_oMt-VPBqBZ4tlGI-GZFjxUMQmmnjznqNJvXzN5r2GcJ4GRr_O2CJ_b76dxTeROY2se3tPbusmEHnBFWPuMW-vXanBJmtHFUMmRGKgvWKn2dMGUrMvDMQ45UNrIU90SrWM8pXHPuy4bFumQGbt4d45wubXp9lg3CkkCNl2is6h2yglLssxPxr41U3zTAwtQy2wTA0M50_1eIttwZoU0M2eEK4ANrTlpAYvgzePBDxXwkCX-eghJSd0SEB68wUQJ_jUWDuCxU_pG6IpkKdCHiSNeQa4F695MKqCoha-n_WN87RI6ZXshMOBM3PQ4nIhRm9CLzDvOthGDn3E1y2hdbN_aWGojIw_55nyccDO5OvDKJkxNW1fJ3_shmHGReCg4ZwwulNBjKECUuTdenKc8ecmrckGF7HAIq045OPsm-9t155tpdJo_pWrAYPd7EOc18w2YZajDbWM1Ol5d1T1oWQ5cMfGZL_oFu9v2phx9x4duB3G3ssZt8aZDKkk2dabaeiEnYfwmnTx4cP4X7gZwxJpElBxGIW8uYcrqzOxP1l56nOPfQlnupWnmsnQiut-m3I_TURc6VxkvWFM6c-rTbM6Cy7NyOstzxioQu4WjBRWEB0532hndpeyiwpuKsCUUqQBekNRiM3uWDJnftPp3kEyG7ZTMBQUxW6VwaHjrh7JRtD-6SAcP0d1RYJx-hd99WTfW6-xW-jCqKpTti5xo6QaNdC4j8qYMjT-R6bhA2zYbKL9qSlYFZjh0y-hAdzuhXx-YpJfrM9w38DWW6c35VQOBvjbHkpnD3qKx7aC-kgLHrM3cpS-ciDSosMnMW69Ug57DjjDGFdHH6bfgGBNwGJI5vhVriaIGl8hpZ66_hf1xBnLuiNVtpgNcKKbKGL0ipeCWi-olMQDlje5QtyuDgLovhxy8OC4Y89xUIfMlKyzC6wBZJ2PWILTd1bxukF0Y2CMz9
103. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Acamprosate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#ACAMPROSATE (geraadpleegd op 2024-02-13)
104. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-20)
105. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications, Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Opioid Antagonists> Nalmefene*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#NALME (geraadpleegd op 2025-06-17)
106. **Rédaction Prescrire**, *Alcoolodépendance : sevrage et maintien de l'abstinence*, La Revue Prescrire, 2023
107. **Van den Bruel A. ; Cleemput I. ; Van Linden A. ; Schoefs D. ; Ramaekers D. ; Bonneux L.**, *Effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen voor rookstop*, Health Technology Assessment (HTA) Brussel: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), 2004, https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/effectiviteit-en-kosten-effectiviteit-van-behandelingen-

voor-rookstop
108. **error : authors is missing**, *Smoking cessation>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/411/management-approach (geraadpleegd op 2026-06-02)
109. **Van Cauwenbergh S. ; Excelmans E ; Cooreman J ; Goossens M**, *Stoppen met roken*, WOREL, 2026
110. **Lindson N. ; Klemperer E. ; Hong B. ; Ordóñez-Mena J. M. ; Aveyard P.**, *Smoking reduction interventions for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013183.pub2
111. **Theodoulou A. ; Chepkin S. C. ; Ye W. ; Fanshawe T. R. ; Bullen C. ; Hartmann-Boyce J. ; Livingstone-Banks J. ; Hajizadeh A. ; Lindson N.**, *Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013308.pub2
112. **Hajizadeh A. ; Howes S. ; Theodoulou A. ; Klemperer E. ; Hartmann-Boyce J. ; Livingstone-Banks J. ; Lindson N.**, *Antidepressants for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000031.pub6
113. **error : authors is missing**, *Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence (update). Evidence review Q for cytisinicline for smoking cessation.*, NICE, 2025
114. **Livingstone-Banks J. ; Fanshawe T. R. ; Thomas K. H. ; Theodoulou A. ; Hajizadeh A. ; Hartman L. ; Lindson N.**, *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD006103.pub8
115. **Lindson Nicola ; Butler Ailsa R ; McRobbie Hayden ; Bullen Chris ; Hajek Peter ; Wu Angela Difeng ; Begh Rachna ; Theodoulou Annika ; Notley Caitlin ; Rigotti Nancy A ; Turner Tari ; Livingstone-Banks Jonathan ; Morris Tom ; Hartmann-Boyce Jamie**, *Electronic cigarettes for smoking cessation.*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39878158
116. **Butler A. R. ; Lindson N. ; Livingstone-Banks J. ; Notley C. ; Turner T. ; Rigotti N. A. ; Fanshawe T. R. ; Begh R. ; Wu A. D. ; Brose L. ; et al.**, *Interventions for quitting vaping*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD016058.pub3
117. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-20)
118. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/prevention (geraadpleegd op 2024-02-20)
119. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/prevention (geraadpleegd op 2024-12-20)
120. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-20)
121. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's Disease>Diagnosis>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2025-07-04)
122. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-22)
123. **Bouma M. ; Bouthoorn S. H. ; Verburg-Oorthuizen A. F. E.**, *NHG-Standaard Ziekte van Parkinson (M98)*, NHG, 2024
124. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-22)
125. **Sako Wataru ; Kogo Yuki ; Koebis Michinori ; Kita Yoshiaki ; Yamakage Hajime ; Ishida Takayuki ; Hattori Nobutaka**, *Comparative efficacy and safety of adjunctive drugs to levodopa for fluctuating Parkinson's disease - network meta-analysis.*, NPJ Parkinsons Dis, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37853009
126. **The Medical Letter**, *Inhaled Levodopa (Inbrija) for Parkinson's Disease*, 2019
127. **Farmacotherapeutisch Kompas**, *Amantadine*, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amantadine (geraadpleegd op 2024-12-20)
128. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-

com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-02-22)
129. **NICE**, *Parkinson's disease in adults*, https://www.nice.org.uk/guidance/ng71 (geraadpleegd op 2017-01-01)
130. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Bradykinesia, Rigidity, Postural Instability>Dopamine Agonists>Bromocriptine (Parlodel)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#BROMOCRIPTINE (geraadpleegd op 2024-02-22)
131. **BMJ Best Practice**, *Restless legs syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/65/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-22)
132. **Biram R.**, *Dopamineagonisten en gabapentinoiden bij het restlesslegssyndroom*, Ge-Bu, 2024
133. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#GUID-23DF2968-E4FB-4E87-AFA2-140CAC157BA9 (geraadpleegd op 2024-02-22)
134. **Dynamed**, *Entacapone>Medication Safety>Adverse Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/entacapone#GUID-ABA9823D-8B7D-47A5-8D06-68BD4B83D982 (geraadpleegd op 2024-02-22)
135. **Holsappel I.G.A. ; harkes-Idzinga S. F.**, *Safinamide; add-on behandeling bij de ziekte van parkinson*, Pharma Selecta, 2015, https://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2015hfd/757-nr-14-safinamide-add-on-behandeling-bij-de-ziekte-van-parkinson
136. **BMJ Best Practice**, *Schizophrenia>Follow up>Complications*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/complications (geraadpleegd op 2025-04-23)
137. **Asadi-Pooya Ali A. ; Brigo Francesco ; Lattanzi Simona ; Blumcke Ingmar**, *Adult epilepsy*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01048-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623010486?via%3Dihub
138. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-22)
139. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-22)
140. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/monitoring (geraadpleegd op 2024-02-22)
141. **Piccenna Loretta ; O'Dwyer Rebecca ; Leppik Ilo ; Beghi Ettore ; Giussani Giorgia ; Costa Cinzia ; DiFrancesco Jacopo C ; Dhakar Monica B ; Akamatsu Naoki ; Cretin Benjamin ; Krämer Günter ; Faught Edward ; Kwan Patrick**, *Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly.*, Epilepsia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36266921
142. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/management-approach (geraadpleegd op 2024-03-01)
143. **Szaflarski Jerzy P ; Devinsky Orrin ; Lopez Merrick ; Park Yong D ; Zentil Pilar Pichon ; Patel Anup D ; Thiele Elizabeth A ; Wechsler Robert T ; Checketts Daniel ; Sahebkar Farhad**, *Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program.*, Epilepsia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36537757
144. **Josephson Colin B ; Gonzalez-Izquierdo Arturo ; Denaxas Spiros ; Sajobi Tolulope T ; Klein Karl Martin ; Wiebe Samuel**, *Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non-Enzyme-Inducing Antiseizure Medications With the Development of Osteoporosis.*, JAMA Neurol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37306981
145. **Hope O. A. ; Harris K. M.**, *Management of epilepsy during pregnancy and lactation*, BMJ, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37684052|https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2022-074630.full.pdf
146. **BMJ Best Practice**, *Status epilepticus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000127/management-recommendations (geraadpleegd op 2025-07-24)
147. **Australian Prescriber**, *Brivaracetam.*, Aust Prescr, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798518

148. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
149. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-22)
150. **Dynamed**, *Childhood Absence Epilepsy>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/childhood-absence-epilepsy#GUID-A9369043-E5AA-477F-B005-FC4F47D3C3E5 (geraadpleegd op 2024-02-22)
151. **Keizer D. ; Luiten W. E. ; Schouten F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Pijn*, NHG, 2023
152. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/209/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-22)
153. **BMJ Best Practice**, *Discogenic low back pain>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/190/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-22)
154. **BMJ Best Practice**, *Fibromyalgia>Management*, BMJ Best Practice, 2024, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/187/management-approach
155. **BMJ Best Practice**, *Essential tremor>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-22)
156. **Josephson Colin B ; Gonzalez-Izquierdo Arturo ; Denaxas Spiros ; Sajobi Tolulope T ; Klein Karl Martin ; Wiebe Samuel**, *Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non-Enzyme-Inducing Antiseizure Medications With the Development of Osteoporosis.*, JAMA Neurol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37306981
157. **BMJ Best Practice**, *Focal Seizures>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/544/management-approach (geraadpleegd op 2025-07-24)
158. **BMJ Best Practice**, *Dystonias>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1096/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-26)
159. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-26)
160. **BMJ Bes Practice**, *Ceerbral palsy>Management> Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/674/management-approach (geraadpleegd op 2025-07-22)
161. **Domus Medica**, *Migraine*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/458?searchTerm=MIGRAINE (geraadpleegd op 2012-05-16)
162. **Domus Medica**, *Migraine*, https://www.domusmedica.be/richtlijnen/aanpak-van-migraine-de-huisartsenpraktijk (geraadpleegd op 2012-05-16)
163. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach (geraadpleegd op 2024-01-30)
164. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/management-approach (geraadpleegd op 2025-07-07)
165. **Lipton Richard B ; Blumenfeld Andrew ; Jensen Christopher M ; Croop Robert ; Thiry Alexandra ; L'Italien Gilbert ; Morris Beth A ; Coric Vladimir ; Goadsby Peter J**, *Efficacy of rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials.*, Cephalalgia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36739511
166. **NICE**, *Headaches in over 12s: diagnosis and management*, NICE Clinical Guideline, 2025
167. **NICE**, *Atogepant for treating migraine*, NICE Clinical Guideline, 2026
168. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults*, 2026
169. **Richer L. ; Billinghurst L. ; Linsdell M. A. ; Russell K. ; Vandermeer B. ; Crumley E. T. ; Durec T. ; Klassen T. P. ; Hartling L.**, *Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091010
170. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in children*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/678 (geraadpleegd op 2024-12-20)
171. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention (geraadpleegd op 2024-01-26)

172. **Pringsheim T. ; Davenport W. J. ; Dodick D.**, *Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review*, Neurology, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427072|http://www.neurology.org/content/70/17/1555.full.pdf
173. **Domus Medica**, *Migraine*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/458?searchTerm=MIGRAINE (geraadpleegd op 2012-05-16)
174. **Tassorelli Cristina ; Diener Hans-Christoph ; Dodick David W ; Silberstein Stephen D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults.*, Cephalalgia, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482
175. **Diener Hans-Christoph ; Tassorelli Cristina ; Dodick David W ; Silberstein Stephan D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun ; Houle Timothy T ; Hoek Thomas C van den ; Martinelli Daniele ; Terwindt Gisela M**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults.*, Cephalalgia, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936
176. **Jackson J.L. ; Cogbill E. ; Santana-Davila R. ; Eldredge E. ; Collier W. ; et al**, *A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache*, 2015, https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130733
177. **Versijpt Jan ; Paemeleire Koen ; Reuter Uwe ; MaassenVanDenBrink Antoinette**, *Calcitonin gene-related peptide-targeted therapy in migraine: current role and future perspectives*, The Lancet, 2025, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00109-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673625001096?via%3Dihub
178. **Drug and therapeutics bulletin**, *Safety update: statins and myasthenia gravis*, Drug Ther Bull, 2024, https://dtb.bmj.com/content/dtb/62/1/4.full.pdf|https://dtb.bmj.com/content/62/1/4
179. **Sheikh Shuja ; Alvi Usman ; Soliven Betty ; Rezania Kourosh**, *Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update.*, J Clin Med, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33917535
180. **BMJ Best Practice**, *Myasthenia gravis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/238/management-approach (geraadpleegd op 2025-07-22)
181. **Hulstaert F. ; Thiry N. ; Eyssen M. ; Vrijens F.**, *Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment*, KCE reports, 2009
182. **NICE**, *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease*, NICE Technology appraisal guidance, 2018
183. **Fink H. A. ; Jutkowitz E. ; McCarten J. ; et al.**, *Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical alzheimer-type dementia: A systematic review*, Annals of Internal Medicine, 2018, http://dx.doi.org/10.7326/M17-1529|http://annals.org/data/journals/aim/936660/aime201801020-m171529.pdf
184. **Dynamed**, *Alzheimer Dementia>Management>Medication Management of Alzheimer Dementia>Cholinesterase (AChE) Inhibitors>Drug Class Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alzheimer-dementia#EFFICACY (geraadpleegd op 2024-02-12)
185. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications (geraadpleegd op 2024-02-12)
186. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Dementia with Lewy Bodies>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/320
187. **BMJ Best Practice**, *Vascular dementia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/319/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-12)
188. **McShane R. ; Westby M. J. ; Roberts E. ; Minakaran N. ; Schneider L. ; Farrimond L. E. ; Maayan N. ; Ware J. ; Debarros J.**, *Memantine for dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30891742
189. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-12)
190. **Burckhardt M. ; Herke M. ; Wustmann T. ; Watzke S. ; Langer G. ; Fink A.**, *Omega-3 fatty acids for the*

treatment of dementia, Cochrane Database Syst Rev, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063583
191. **Aisen P. S. ; Schneider L. S. ; Sano M. ; Diaz-Arrastia R. ; van Dyck C. H. ; Weiner M. F. ; Bottiglieri T. ; Jin S. ; Stokes K. T. ; Thomas R. G. ; Thal L. J. ; Alzheimer Disease Cooperative Study**, *High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial*, JAMA, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854539|http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4436/joc80100_1774_1783.pdf
192. **Farina N. ; Llewellyn D. ; Isaac M. G. ; Tabet N.**, *Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128435
193. **Malouf R. ; Grimley Evans J.**, *Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people*, Cochrane Database Syst Rev, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843658
194. **Flicker L. ; Grimley Evans G.**, *Piracetam for dementia or cognitive impairment*, Cochrane Database Syst Rev, 2001, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405971
195. **Birks J. ; Flicker L.**, *Selegiline for Alzheimer's disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2003, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535396
196. **Lopez-Arrieta J. M. ; Birks J.**, *Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2002, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137606
197. **Hogervorst E. ; Yaffe K. ; Richards M. ; Huppert F. A.**, *Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2009, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160224
198. **Jaturapatporn D. ; Isaac M. G. ; McCleery J. ; Tabet N.**, *Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336816
199. **McGuinness B. ; Craig D. ; Bullock R. ; Malouf R. ; Passmore P.**, *Statins for the treatment of dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004278
200. **BMJ Best Practice**, *Huntington's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/513/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-26)
201. **BMJ Best Practice**, *Amyotrophic lateral sclerosis*, BMJ Best Pratice
202. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-26)
203. **Rédaction Prescire**, *Pour mieux soigner des médicaments à écarter : bilan 2024*, La Revue Prescrire, 2023
204. **Corboy John R ; Fox Robert J ; Kister Ilya ; Cutter Gary R ; Morgan Charity J ; Seale Rebecca ; Engebretson Eric ; Gustafson Tarah ; Miller Aaron E**, *Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial.*, Lancet Neurol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37353277|https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(23)00154-0/abstract
205. **Naismith R. T.**, *Multiple Sclerosis Treatment Discontinuation from High-Efficacy Therapy*, NEJM J Watch, 2024
206. **Di Stefano Giulia ; Maarbjerg Stine ; Truini Andrea**, *Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options.*, J Headache Pain, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30782116
207. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia*, BMJ Best Practice
208. **BMJ Best Practice**, *Urinary incontinence in women>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/169/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-26)
209. **La revue Préscrire**, *Mirabégron : confusions mentales*, La Revue Préscrire, 2019

11. Infecties

11.1. Antibacteriële middelen
11.2. Antimycotica
11.3. Antiparasitaire middelen
11.4. Antivirale middelen

In dit hoofdstuk worden de geneesmiddelen gebruikt bij infecties besproken. In de rubrieken Plaatsbepaling ("Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk") wordt waar relevant verwezen naar de "Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk" (editie 2026), uitgegeven door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC). De BAPCOC-gids ambulante praktijk is integraal beschikbaar in het Repertorium online als *11.5.*, en er is ook een pdf versie beschikbaar: klik *hier*.
De BAPCOC-richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen zijn beschikbaar via *http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/nl/documenten/richtlijnen-voor-anti-infectieuze-behandeling-ziekenhuizen-2017-volledig*.
In *Tabel 11a. in 11.1.* worden de belangrijkste pathogene micro-organismen vermeld.

11.1. Antibacteriële middelen

Werkingsmechanisme

- Antibiotica blokkeren specifieke vitale metabole processen bij gevoelige bacteriën zodat hun groei hetzij geremd wordt (bacteriostatisch effect), hetzij definitief gestopt wordt (bactericide effect). Het onderscheid tussen bacteriostatische en bactericide werking is gebaseerd op *in vitro* analyses en is niet gemakkelijk te vertalen naar de kliniek. De idee dat bactericide antibiotica superieur zijn aan bacteriostatische antibiotica bij ernstige infecties wordt niet ondersteund door klinische gegevens. Zelfs bij klassieke indicaties voor een bactericied antibioticum (endocarditis, meningitis, osteomyelitis en neutropene sepsis) is een goede uitkomst met bacteriostatische antibiotica gerapporteerd.
- Belangrijker is dat een antibacterieel effect slechts optreedt vanaf een bepaalde concentratie van het antibioticum, de minimale inhiberende concentratie (MIC); als de concentratie beneden de MIC daalt, herneemt meestal de bacteriële groei.
    - Voor de meeste antibioticaklassen (bv. penicillines, cefalosporines) wordt aangenomen dat de tijdsduur waarbij de serumconcentratie boven de MIC blijft, cruciaal is voor de werking. Deze duur hangt af van de toegediende dosis, maar vooral van het tijdsinterval tussen twee toedieningen dat afhangt van de snelheid waarmee het geneesmiddel wordt geëlimineerd uit het lichaam (gemeten via de halfwaardetijd). Goed spreiden van de innames is essentieel.
    - Voor andere antibiotica (bv. aminoglycosiden, chinolonen) is vooral de bereikte piekconcentratie belangrijk omwille van het bestaan van een zogenaamd "postantibiotisch" effect (tijdelijke inhibitie van microbiële groei zelfs nadat concentraties van het antibioticum niet meer aantoonbaar zijn); voor deze antibiotica volstaat dus minder frequente toediening dan wat men volgens de halfwaardetijden zou verwachten.

Resistentie

- De aandacht voor de wereldwijde resistentieproblematiek is groot [*zie Folia oktober 2019* en *Folia november 2022*]. De toename van de resistentie van bacteriën tegen de bestaande antibiotica, o.a. ten gevolge van hun onoordeelkundig gebruik, is onrustwekkend. Antibioticaresistentie werd door de Wereldgezondheidsorganisatie uitgeroepen tot één van de vijf majeure gezondheidsproblemen van de 21^{e} eeuw (zie WHO). Om het rationeel gebruik van antibiotica bij te sturen werden aanbevelingen opgesteld door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC).
- De minimale inhiberende concentratie (MIC) is steeds een gemiddelde voor een populatie kiemen: sommige stammen hebben een hogere, sommige een lagere MIC. Bij concentraties van een antibacterieel

middel onder of net boven de MIC van de kiem worden alleen de meest gevoelige micro-organismen geremd terwijl de minder gevoelige, d.w.z. deze met (partiële) resistentie, doorgroeien. Zo kan tijdens een antibioticumbehandeling een meer resistente kloon uitgeselecteerd worden. Om dit te vermijden dient een voldoende hoge dosis met voldoende hoge frequentie toegediend te worden. Bij kiemen met een partiële resistentie kan een nog hogere antibioticumdosis wel nog werkzaam zijn. Bij respiratoire infecties moet men bijvoorbeeld rekening houden met de partieel resistente pneumokok, en zal men hogere doses amoxicilline moeten gebruiken dan bijvoorbeeld bij erythema migrans.

- Resistentie kan van nature aanwezig zijn ("natuurlijke resistentie"), kan door spontane mutatie ontstaan of kan door uitwisseling van genetisch materiaal overgedragen worden tussen verschillende bacteriële stammen ("verworven resistentie"). Bij selectiedruk door blootstelling aan antibiotica kunnen reeds aanwezige resistente kiemen snel in aantal toenemen.

Plaatsbepaling

- Antibiotica zijn van cruciaal belang bij ernstige bacteriële infecties, zoals meningitis, pneumonie en sepsis.[1 2 3 4 5 6] Bij zelflimiterende infecties van de bovenste luchtwegen, asymptomatische bacteriurie en de meeste gevallen van acute-gastro-enteritis, leveren ze bij immuuncompetente personen doorgaans geen of slechts een marginale winst. [zie jaarlijks de Folia van oktober of november, BAPCOC en Repertorium *11.5.5.1.*].[7 8 9] Daarentegen kunnen antibiotica oorzaak zijn van ongewenste effecten, resistentievorming en een verhoging van het risico op recidieven.
- Daarentegen kunnen antibiotica oorzaak zijn van ongewenste effecten, resistentievorming en een verhoging van het risico van recidieven.
- Bij het starten van een antibacterieel middel zal men in de ambulante praktijk zelden kunnen steunen op de identificatie van de oorzakelijke kiem en op het antibiogram. Een empirische keuze richt de therapie op de verwachte of meest voorkomende kiemen bij deze infectie, en dit met een antibioticum met een zo nauw mogelijk spectrum. Ook bij ziekenhuisinfecties is de initiële antibioticumkeuze eveneens empirisch; wegens de grotere kans op een resistente verwekker omvat die empirische keuze vaak een breder spectrum, gestuurd door de kennis van de lokale resistentiegegevens. Vervolgens wordt het gekozen antibioticum getoetst aan de identificatie van het oorzakelijk micro-organisme en diens antibiogram; indien deze kiem nog gevoelig is aan een antibioticum met een smaller spectrum, wordt naar dit antibioticum overgeschakeld.
- Associaties van antibacteriële middelen kunnen nuttig zijn als door het associëren het optreden van resistentie kan worden tegengegaan (bv. bij infecties met *Mycobacterium tuberculosis*[10] of *Helicobacter pylori*) (zie *BAPCOC-aanbevelingen, 11.5.5.4.*), of als het risico groot is dat empirische monotherapie een mogelijke verwekker niet voldoende indekt (bv. bij gecompliceerde ziekenhuisinfecties).
- Profylactische behandeling met antibiotica is meestal zinloos. Uitzonderingen daarbij zijn:
  - korte profylaxe bij bepaalde chirurgische ingrepen [zie de *BAPCOC-richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen 2017*];
  - profylaxe bij bijtwonden van dier of mens, afhankelijk van de lokalisatie of van de aanwezigheid van bepaalde risicofactoren [*zie 11.5.3.4.*];
  - profylaxe tegen bacteriële endocarditis [*zie Folia mei 2023*] of late postoperatieve prothese-infecties bij risicopatiënten in geval van bepaalde ingrepen; in verband met profylactisch gebruik van antibiotica in de tandheelkunde: zie KCE-rapport "Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk" (*KCE Reports R332A, 2020*);
  - profylaxe bij contact met patiënten met meningitis door meningokokken of door *Haemophilus influenzae*. Hierover wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen: voor de Vlaamse Gemeenschap, zie *https://www.departementzorg.be/nl/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie*; voor de Franstalige gemeenschap / Communauté Française, zie *https://www.aviq.be/fr/prevention-maladies/maladies-infectieuses/la-surveillance-des-maladies-infectieuses* (Wallonië) en *https://www.vivalis.brussels/fr/prevenir-et-agir* (Brussel).
  - profylaxe bij geselecteerde patiënten met een ernstige immunosuppressie (bv. na

orgaantransplantatie, bij HIV-patiënten met laag aantal CD4-lymfocyten[11]).

Posologie

- Wanneer de BAPCOC-gids (ambulante praktijk), of een andere gevalideerde Belgische richtlijn doseringen vermeldt, worden deze vermeld in dit hoofdstuk.
- Bij potentieel minder gevoelige micro-organismen of bij infecties ter hoogte van organen met slechte weefselpenetratie van het antibioticum (bv. prostaat) kunnen hogere doses dan gebruikelijk nodig zijn.
- Bij infecties van de lage urinewegen, met uitzondering van prostatitis en orchi-epididymitis, kunnen producten die renaal worden uitgescheiden aan lagere doses dan de gangbare worden gegeven gezien hun hoge urinaire concentraties.
- Bij kinderen worden de doses van antibiotica berekend in functie van het lichaamsgewicht. Algemene regels daaromtrent kunnen niet gegeven worden; voor preparaten waarvan aangepaste bereidingen bestaan voor kinderen, wordt de pediatrische dosering vermeld.
- Bij nierinsufficiëntie moet, voor geneesmiddelen die langs de nieren worden uitgescheiden, de dosis verminderd worden. Deze aanpassing is vooral belangrijk voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge zoals de aminoglycosiden [*zie Inl.6.2.*]. Ter hoogte van de specialiteiten wordt met een symbool aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de SKP. Voor meer uitleg, *zie Inl.2.4.*.

Tabel 11a. CLASSIFICATIE VAN DE VOORNAAMSTE MICRO-ORGANISMEN IN DE HUMANE PATHOLOGIE

Gram-positieve kokken

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis en andere coagulase-negatieve stafylokokken
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes (groep A, β-hemolytisch) en groepen C en G
Streptococcus agalactiae (groep B, β-hemolytisch)
Streptococcus viridans
Streptococcus gallolyticus groep D
Peptostreptococcus (anaërobe streptokok)
Streptococcus pneumoniae (pneumokok)
Enterococcus species

Gram-negatieve kokken

Neisseria gonorrhoeae (gonokok)
Neisseria meningitidis (meningokok)
Moraxella catarrhalis

Gram-positieve staafjes

Aerobe

- *Bacillus anthracis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Listeria monocytogenes*

Anaerobe

- *Clostridioides difficile* (vroeger *Clostridium difficile*)
- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium tetani*

Gram-negatieve staafjes

Aerobe

- Enterobacteriën
  - *Citrobacter species*
  - *Enterobacter cloacae en aerogenes*
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella pneumoniae*

- *Proteus mirabilis*
- *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* en *Providencia stuartii*
- *Salmonella Typhi* en andere *salmonellae*
- *Serratia species*
- *Shigella species*
- *Yersinia enterocolitica*

- Andere Gram-negatieve staafjes
  - *Acinetobacter species*
  - *Bordetella pertussis*
  - *Brucella*
  - *Calymmatobacterium granulomatis*
  - *Campylobacter species*
  - *Francisella tularensis*
  - *Gardnerella vaginalis*
  - *Haemophilus ducreyi*
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Helicobacter pylori*
  - *Legionella pneumophila*
  - *Leptotrichia buccalis*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Vibrio cholerae*

Strikt anaerobe

- *Bacteroides fragilis* en *non-fragilis*
- *Fusobacterium species*
- *Prevotella species*
- *Porphyromonas species*

Zuurvaste staven

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium non-tuberculosis
Mycobacterium leprae

Actinomyceten

Actinomyces israelii
Nocardia species

Chlamydia

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

Gisten en schimmels

Aspergillus species
Blastomyces dermatidis
Candida albicans en *non-albicans*
Coccidioides
Cryptococcus neoformans
Dermatophyten (*Tinea*)
Histoplasma capsulatum
Mucorales
Sporotrichum

Mycoplasmen

Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Spirocheten

Borrelia burgdorferi
Borrelia recurrentis
Leptospira
Treponema pallidum

11.1.1. Bèta-lactamantibiotica

Tot deze groep behoren verschillende antibioticaklassen die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van een β-lactamring: de penicillines (penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines, penicillinase-resistente smalspectrumpenicillines, aminopenicillines, carboxypenicillines, acylureïdopenicillines, amidinopenicillines), de cefalosporines, de carbapenems en de monobactams.
Pivmecillinam wordt besproken bij de urinaire bacteriële middelen in *11.1.7.*.

11.1.1.1. Penicillines

Plaatsbepaling

- Penicillines zijn de antibiotica met het meest optimale profiel bij de meeste infecties, zowel in de ambulante praktijk (*BAPCOC-aanbevelingen, 11.5.*) als in ziekenhuismilieu.[12]
- **Spectrum en resistentie**
  - De natuurlijke penicillines (penicilline G of benzylpenicilline; penicilline V of fenoxymethylpenicilline) hebben een smal antibacterieel spectrum; de semisynthetische amino-, carboxy- en acylureïdopenicillines hebben een breder spectrum, vooral verbreed naar Gram-negatieve kiemen. Pivmecillinam, een amidinopenicilline, is enkel actief tegen Gram-negatieve kiemen en wordt besproken bij de urinaire antibacteriële middelen (*zie 11.1.7.4.*).
  - Penicillines kunnen geïnactiveerd worden door bacteriële enzymen die de β-lactamring openen: de zogenaamde β-lactamasen. Hiertoe behoren de penicillinasen aangemaakt door de stafylokokken, en de verschillende soorten β-lactamasen aangemaakt door Gram-negatieve staven (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* en andere Enterobacteriën, Pseudomonas). Flucloxacilline is niet gevoelig voor stafylokokken-penicillinasen; Temocilline is weerstandig tegen de meeste β-lactamasen van Gram-negatieve kiemen. Voor sommige penicillines kan door het toevoegen van een β-lactamase-inhibitor inactivatie door β-lactamase worden voorkómen, bv. clavulaanzuur aan amoxicilline of tazobactam aan piperacilline. Er is evenwel een toenemende prevalentie van nieuwere β-lactamasen die niet steeds te inactiveren zijn door de beschikbare β-lactamase-inhibitoren. Dit is vooral een probleem bij ziekenhuispathogenen; ook buiten het ziekenhuis neemt de verspreiding van deze stammen gestaag toe.
  - Meticilline-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) stammen zijn resistent tegen alle β-lactamantibiotica met uitzondering van ceftaroline. MRSA-stammen komen voornamelijk voor in hospitaalmilieu, in woon- en zorgcentra, en bij varkenshouders.
  - De meeste pneumokokken zijn nog steeds gevoelig voor penicillines, maar gezien het belangrijke percentage met partiële resistentie tegen penicillines, is het nodig een hoge dosering te gebruiken om voldoende hoge concentraties te garanderen. In de ambulante praktijk komt enkel amoxicilline aan hoge dosering voor perorale behandeling van pneumokokkeninfecties in aanmerking. Resistentie van de pneumokok is niet gebonden aan β-lactamaseproductie; het toevoegen van een β-lactamase-inhibitor (bv. clavulaanzuur) aan een penicilline heeft dus geen enkel nut om partieel resistente pneumokokken te elimineren (*BAPCOC*).

11.1.1.1.1. Penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines

Deze groep bevat penicilline G (benzylpenicilline), penicilline V (fenoxymethylpenicilline; niet meer gecommercialiseerd sinds mei 2019) en feneticilline.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.1.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, *zie 11.1.1.1.*
  - Deze penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines zijn zeer actief tegen de meeste streptokokken, Gram-positieve bacillen, spirocheten (syfilis) en sommige neisseria. Ze zijn slechts weinig actief tegen enterokokken en *Haemophilus influenzae*, en niet actief tegen de meeste Gram-negatieve bacillen.
  - De meeste stafylokokkenstammen (> 90%) zijn resistent door productie van een penicillinase.
  - Penicilline V oraal (niet meer beschikbaar) en feneticilline zijn niet geschikt om pneumokokkeninfecties te behandelen wegens te sterke resistentie waardoor het onmogelijk is om met perorale therapie adequate weefselconcentraties te bereiken.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Acute keelpijn indien een antibioticum geïndiceerd is: penicilline V is de eerste keuze, maar er is geen penicilline V op de markt, en de praktische modaliteiten maken een magistrale bereiding erg moeilijk [*zie Folia juni 2016*]. Feneticilline kan penicilline V vervangen bij ernstig zieke patiënten, met gebruik van hoge doses. Amoxicilline, cefadroxil of cefalexine is een alternatief (*zie 11.1.1.1.1.*, *11.1.1.1.3.* en *11.1.1.2.1.*).
  - Primaire, secundaire en latente syfilis (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): benzathine benzylpenicilline intramusculair is de eerste keuze.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicillineallergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicillineallergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicillineallergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
  - Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoeligheidsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
  - Het optreden van maculopapuleuze huiduitslag op amoxicilline, die niet-allergisch gemedieerd is, wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
  - Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie

voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Er zijn geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - Er zijn geen aanwijzingen van ernstige nadelige effecten bij het kind. Een klein risico op diarree en huiduitslag bij de zuigeling werd gerapporteerd.

Oudere patiënten

- Er zijn geen gegevens over het gebruik van feneticilline specifiek bij ouderen.
- De voorzorgsmaatregelen bij gebruik van deze penicillines zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn nog belangrijker bij de oudere patiënt. Deze penicillines vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De antibacteriële behandeling van acute keelpijn is dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- In verband met groep A beta-hemolytische streptokokkenepidemie (GABHS) in een gesloten gemeenschap: zie *rubriek "Plaatsbepaling"*.
- Het symbool 80+ ter hoogte van feneticilline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

Bijzondere voorzorgen

- Deze penicillines vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).

11.1.1.1.2. Penicillinase-resistente smalspectrumpenicillines

Het gaat om flucloxacilline. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van oxacilline.

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, *zie 11.1.1.1.*
  - Gezien de goede activiteit van flucloxacilline tegenover penicillinase-producerende stafylokokken wordt het bij voorkeur gebruikt bij infecties door deze micro-organismen. Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stammen zijn evenwel resistent tegen flucloxacilline.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infecties van huid en weke delen
    - Impetigo, wanneer lokale behandeling niet volstaat [*zie ook Folia november 2018*]. Flucloxacilline is in dat geval de eerste keuze. Er moet bij impetigo bijzondere aandacht gaan naar de keuze van

het antibioticum als de patiënt een bekende MRSA-drager is.
    - Cellulitis en erysipelas: systemische antibiotica zijn steeds aangewezen. Deze worden vooral door penicillinase-producerende stafylokokken en penicilline-gevoelige streptokokken veroorzaakt. Flucloxacilline is de eerste keuze.
- Postpartum mastitis wanneer antibiotica geïndiceerd zijn (wanneer naast de mastitis ook geïnfecteerde tepelfissuur aanwezig is, wanneer de symptomen niet verbeterd zijn na 12 tot 24 uur ondanks effectieve verwijdering van de melk en/of wanneer de melkcultuur positief is): flucloxacilline is de eerste keuze.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*).
- Leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- **Allergie aan penicillines**
    - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
    - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
    - De incidentie van IgE-gemedieerde penicillineallergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicillineallergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicillineallergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
    - Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoeligheidsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
    - Het optreden van maculopapuleuze huiduitslag op amoxicilline, die niet-allergisch gemedieerd is, wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
    - Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).
- Cholestatische hepatitis.
- Hypokaliëmie (vooral bij gebruik van hoge doses) die levensbedreigend en resistent kan zijn aan kaliumsuppletie, is gemeld.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
    - Flucloxacilline: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
    - Er zijn geen aanwijzingen van ernstige nadelige effecten bij het kind. Een klein risico op diarree en huiduitslag bij de zuigeling werd gerapporteerd.

Oudere patiënten

- De aanpak van cellullitis en erysipelas en van impetigo is bij ouderen dezelfde als bij jongere patiënten

(zie *BAPCOC* en *rubriek "Plaatsbepaling"*). *Zie ook 15.1.2.* in verband met de lokale behandeling van impetigo.
- Het symbool 80+ ter hoogte van flucloxacilline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Er is een vermindering van het effect van vitamine K-antagonisten beschreven bij gebruik van flucloxacilline in hoge doses gedurende een langere periode. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Flucloxacilline leidt tot subtherapeutische plasmaconcentraties van voriconazol bij 50% van de patiënten.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.
- Bij behandeling gedurende langer dan 2 weken van flucloxacilline in combinatie met hoge doses paracetamol mogelijkheid van metabole acidose [zie ook *Lareb*].

Bijzondere voorzorgen

- Flucloxacilline dient minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen te worden.
- De harde capsules moeten worden ingenomen met een groot glas water (250 ml), bij de orale suspensie moet na inname een glas water gedronken worden. Patiënten mogen niet meteen gaan liggen nadat ze flucloxacilline hebben ingenomen. Dit om het risico op een pijnlijk gevoel in de slokdarm te verkleinen.

11.1.1.1.3. Amoxicilline

Amoxicilline is een aminopenicilline. De associatie van amoxicilline met de β-lactamase-inhibitor clavulaanzuur wordt besproken in *11.1.1.1.4.*

Plaatsbepaling

- Amoxicilline alleen (dus zonder toevoegen van clavulaanzuur) blijft bij meerdere infecties een goede keuze. Associëren van amoxicilline aan clavulaanzuur (*zie 11.1.1.1.4.*) heeft enkel een meerwaarde wanneer de kans op β-lactamase producerende bacteriën duidelijk is verhoogd.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, *zie 11.1.1.1.*
  - Amoxicilline is vooral actief tegen niet-β-lactamase-producerende stammen van *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, en salmonella-, shigella- en listeria-stammen.
  - Vergeleken met penicilline G is amoxicilline meer actief tegen *Enterococcus faecalis*, maar iets minder actief tegen de meeste Gram-positieve micro-organismen (bv. *Streptococcus pneumoniae*).
  - Amoxicilline is gevoelig voor β-lactamasen en dus niet actief tegen β-lactamase-producerende kiemen. Vele enterobacteriën (waaronder stammen van *E. coli*, en salmonella- en shigella-stammen), maar ook vele stammen van *H. influenzae* en *M. catarrhalis*, en de meeste stafylokokken produceren β-lactamasen.
  - Bij gebruik van amoxicilline bij acute luchtweginfecties (zie "Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC"), dient de dosis hoog genoeg te zijn: in België vertoont ongeveer 15% (cijfers van 2024) van de pneumokokken partiële resistentie (*zie 11.1. rubriek "Resistentie"*); ongeveer 2% is volledig resistent tegen amoxicilline.
- Amoxicilline wordt na orale inname voor ongeveer 80% geresorbeerd.

- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Respiratoire infecties (hoog gedoseerd amoxicilline vereist)
    - Infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van "community acquired" bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is): amoxicilline is bij volwassenen zonder comorbiditeit en bij kinderen de eerste keuze als empirische behandeling, dit gezien de goede intestinale resorptie en de goede werkzaamheid tegen de pneumokok, de meest frequente en gevaarlijke respiratoire pathogeen. De dosis dient wel hoog genoeg te zijn (zie "Spectrum en resistentie").
    - Acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis: eerste keuze indien antibiotica geïndiceerd zijn.
    - Acute keelpijn: als tweede keuze wanneer feniticilline niet beschikbaar of te duur is voor de patiënt. Cefadroxil en cefalexine zijn alternatieven.
  - Erythema migrans bij ziekte van Lyme: bij kinderen jonger dan 8 jaar, tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding [*zie ook Folia mei 2015*].
  - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: amoxicilline maakt deel uit van de therapeutische schemata (*zie 3.1.*).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Tandabces: Tandheelkundige behandeling is de eerste aanpak. Om de verdere systemische verspreiding van pathogenen te voorkomen, kunnen antibiotica worden overwogen bij patiënten met een periapicaal abces met tekenen van lokale uitbreiding of systemische tekenen van infectie (bv. cellulitis in het gezicht, lymfadenopathie, koorts, malaise). Amoxicilline is dan de eerste keuze.[13]
  - Bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan. amoxicilline is de eerste keuze.[13]

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Maaglast en diarree, vooral met hoge doses per os.
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor amoxicilline maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicillineallergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicillineallergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicillineallergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
  - Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoeligheidsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
  - Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).
- Naast de huidreacties ten gevolge van penicillineallergie bestaat er voor amoxicilline ook een risico van

maculopapuleuze huiduitslag. Deze niet-allergische huiduitslag, die moeilijk te onderscheiden is van een type IV-allergische reactie, treedt veel frequenter op bij patiënten met mononucleosis infectiosa of met lymfatische leukemie, en bij gelijktijdige behandeling met allopurinol. Het optreden van deze niet-allergische reactie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Kristalurie (vooral bij hoge intraveneuze doses) is gemeld.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De gegevens over gebruik van amoxicilline tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - Er zijn geen aanwijzingen van ernstige nadelige effecten bij het kind. Een klein risico op diarree en huiduitslag bij de zuigeling werd gerapporteerd.

Oudere patiënten

- De voorzorgen van gebruik van amoxicilline zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker. Amoxicilline vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De indicaties van amoxicilline bij de oudere patiënten zijn in principe dezelfde als bij jongere patiënten (voir *BAPCOC* en de *rubriek "Plaatsbepaling"*). In het kader van acute luchtweginfecties behoren oudere patiënten met multimorbiditeit tot de risicogroepen voor antibioticatoediening bij acute bronchitis. Bij pneumonie zal, omwille van de frequente co-morbiditeit bij ouderen, vaker amoxicilline+clavulaanzuur te verkiezen zijn (zie *BAPCOC*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van amoxicilline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van maculopapuleuze huiduitslag bij associëren met allopurinol.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op een streng zoutarm dieet.
- Amoxicilline vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).

11.1.1.1.4. Amoxicilline + clavulaanzuur

Het gaat om de associatie van amoxicilline met de β-lactamase-inhibitor clavulaanzuur. Amoxicilline alleen wordt besproken in *11.1.1.1.3.*

Plaatsbepaling

- Restrictief gebruik van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is belangrijk: alleen wanneer de kans

op β-lactamase-producerende micro-organismen duidelijk is verhoogd, heeft amoxicilline + clavulaanzuur een meerwaarde. De associatie amoxicilline + clavulaanzuur wordt ook gebruikt bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties[12]) en bij ziekenhuisinfecties.[12]

- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, *zie 11.1.1.1.*
  - Associëren van de β-lactamase-inhibitor clavulaanzuur aan amoxicilline breidt het antibacteriële spectrum van amoxicilline uit tot sommige β-lactamase-producerende micro-organismen zoals meticilline-gevoelige *S. aureus, Klebsiella spp, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Escherichia coli* en *Bacteroides fragilis*. *Pseudomonas aeruginosa* is van nature resistent.
  - In het ziekenhuismilieu is er toenemende verworven resistentie voor amoxicilline + clavulaanzuur.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
  - Volwassenen:
    - Respiratoire infecties (hooggedoseerd amoxicilline vereist)
      - infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van "*community acquired*" bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is): eerste keuze als empirische behandeling bij volwassen patiënten met comorbiditeit;
      - aspiratiepneumonie;
      - acute exacerbaties van COPD: eerste keuze indien antibiotica geïndiceerd zijn (bv. ernstig ziek zijn, slechte longfunctie, onvoldoende verbetering ondanks maximale bronchodilatatie en orale corticosteroïden);
      - acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis: wanneer na 48 u amoxicilline geen verbetering optreedt, moet de helft van de dosis amoxicilline vervangen worden door amoxicilline + clavulaanzuur;
    - Diverticulitis indien een antibacteriële behandeling noodzakelijk geacht wordt (immuungecompromitteerde patiënten, belangrijke comorbiditeit of gecompliceerde diverticulitis bevestigd door CT-abdomen).
    - Gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis): te overwegen wanneer chinolonen gecontra-indiceerd zijn (*zie ook 11.1.5.*).
  - Kinderen:
    - respiratoire infecties:
      - de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is nooit eerste keuze;
      - acute rinosinusitis of acute middenoorontsteking: wanneer na 48 uur amoxicilline geen verbetering optreedt, moet de helft van de dosis amoxicilline vervangen worden door amoxicilline + clavulaanzuur.
    - gecompliceerde urineweginfecties (pyelonefritis, prostatitis): amoxicilline + clavulaanzuur is de eerste keuze.
  - Bijtwonden van kat, hond of mens:
    - Amoxicilline+clavulaanzuur is de eerste keuze.
    - therapeutisch bij klinisch geïnfecteerde wonden;
    - profylactisch: aangewezen bij bijtwonden ter hoogte van hand/pols, been/voet, genitaliën of aangezicht; diepe prikbeten en kneusbijtwonden; in aanwezigheid van risicofactoren (verminderde afweer, verhoogd risico van endocarditis of van infectie van een gewrichtsprothese); indien de wonde direct gehecht wordt.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*).
- Antecedenten van leverlijden bij vroegere behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur (SKP).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Maaglast en diarree: frequenter met amoxicilline + clavulaanzuur dan met amoxicilline alleen.
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor amoxicilline maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicillineallergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicillineallergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicillineallergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
  - Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoeligheidsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
  - Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).
- Naast deze penicillineallergie bestaat er voor amoxicilline ook een risico van maculopapuleuze huiduitslag. Deze niet-allergische huiduitslag, die moeilijk te onderscheiden is van een type IV-allergische reactie, treedt veel frequenter op bij patiënten met mononucleosis infectiosa of met lymfatische leukemie, en bij gelijktijdige behandeling met allopurinol. Het optreden van deze niet-allergische reactie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Hepatitis, vooral cholestatisch, waarschijnlijk te wijten aan clavulaanzuur. Vooral bij langdurige of herhaalde behandeling, en soms pas enkele weken na stoppen van de behandeling.
- Kristalurie (vooral bij hoge intraveneuze doses) is gemeld.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De gegevens over gebruik van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - Er zijn geen aanwijzingen van ernstige nadelige effecten bij het kind. Een klein risico op diarree en huiduitslag bij de zuigeling werd gerapporteerd.

Oudere patiënten

- De voorzorgen van gebruik van amoxicilline + clavulaanzuur zijn dezelfde als bij de jongere patienten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker. Hepatische ongewenste effecten zijn vooral gemeld bij ouderen. Amoxicilline + clavulaanzuur vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De indicaties van amoxicilline + clavulaanzuur bij de oudere patiënten zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie *BAPCOC* en de *rubriek "Plaatsbepaling"*). In het kader van acute luchtweginfecties behoren oudere patiënten met multimorbiditeit tot de risicogroepen voor antibioticatoediening bij acute bronchitis. Bij pneumonie zal, omwille van de frequente co-morbiditeit bij ouderen, vaker amoxicilline +

clavulaanzuur te verkiezen zijn (zie*BAPCOC*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van amoxicilline + clavulaanzuur betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*voir Folia de novembre 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van maculopapuleuze huiduitslag bij associëren met allopurinol.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Bij langdurige toepassing nier- en leverfunctie en bloedbeeld regelmatig controleren.
- Oudere patiënten: hepatische ongewenste effecten zijn vooral gemeld bij ouderen.
- Amoxicilline+clavulaanzuur vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).

11.1.1.1.5. Carboxypenicillines

Het gaat om temocilline.

Plaatsbepaling

- Temocilline wordt voorbehouden voor ernstige infecties (zie *BAPCOC*).
- **Spectrum en resistentie**
  - Temocilline is actief tegen de meeste Gram-negatieve kiemen, zelfs bij aanwezigheid van β-lactamasen leidend tot resistentie tegen de cefalosporines van de tweede, derde en vierde generatie. Carbapenemase-producerende enterobacterieën zijn dikwijls resistent tegen temocilline.
  - Het is niet actief tegen *Pseudomonas aeruginosa* en Gram-positieve micro-organismen.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicillineallergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicillineallergie vermelden, vertoont in

werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicillineallergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
- Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoeligheidsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
- Het optreden van maculopapuleuze huiduitslag op amoxicilline, die niet-allergisch gemedieerd is, wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

11.1.1.1.6. Acylureïdopenicillines

Het gaat om piperacilline, steeds in associatie met de β-lactamase-inhibitor tazobactam.

Plaatsbepaling

- De associatie piperacilline + tazobactam is voorbehouden voor ernstige (ziekenhuis)infecties.[12]
- **Spectrum en resistentie**
  - Toevoeging van tazobactam (als β-lactamase-inhibitor) aan piperacilline maakt het antibioticum actief tegen tal van β-lactamase-producerende kiemen.
  - Het antibacteriële spectrum omvat talrijke Gram-negatieve kiemen (met inbegrip van pseudomonas-, enterobacter-, klebsiella- en serratia-stammen) en de meeste anaeroben (o.a. *Bacteroides fragilis*), evenals streptokokken en *Enterococcus faecalis*. In hospitaalmilieu is er echter toenemende resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp, Klebsiella spp, E. coli*) door de aanwezigheid en verspreiding van nieuwere β-lactamasen (zogenaamde extended spectrum β-lactamasen (ESBL) en carbapenemasen) en door andere resistentiemechanismen.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicillineallergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein

percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicillineallergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicillineallergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
    - Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoeligheidsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
    - Het optreden van maculopapuleuze huiduitslag op amoxicilline, die niet-allergisch gemedieerd is, wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
    - Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
    - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van de associatie piperacilline + tazobactam tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
    - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

11.1.1.2. Cefalosporines

De cefalosporines bezitten, zoals de penicillines, een β-lactamring en hun werkingsmechanisme is gelijkaardig, maar hun β-lactamring is minder gevoelig voor afbraak door β-lactamasen.

Plaatsbepaling

- In de ambulante praktijk worden cefalosporines zelden als eerste keuze voorgeschreven. Bij een respiratoire infectie wordt, vanuit een verantwoord antibioticumbeleid, de voorkeur gegeven aan voldoende hoge doses amoxicilline, effectief in >99% van alle pneumokokkeninfecties. (BAPCOC)
- Cefalosporines hebben een plaats bij gedocumenteerde resistentie t.o.v. penicilline of aminopenicillines.
- Cefalosporines hebben een plaats bij gedocumenteerde niet-IgE-gemedieerde penicillineallergie[14].
- Bij gedocumenteerde IgE-gemedieerde penicillineallergie zijn de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie geen alternatief voor penicillines. Cefuroxim (tweede generatie) en de cefalosporines van de derde en de vierde generatie mogen bij deze patiënten wél gebruikt worden[15], mits observatie in een ziekenhuismilieu[16].
- Aangezien niet-allergische maculopapuleuze huiduitslag op aminopenicillines geen allergische reactie is, zijn antecedenten hiervan geen reden om cefalosporines te mijden.
- **Spectrum en resistentie**
    - De cefalosporines zijn actief tegen β-lactamase-producerende stafylokokken, maar niet – met uitzondering van ceftaroline - tegen meticilline-resistente stafylokokken (MRSA). Enterokokken zijn van nature resistent tegen bijna alle cefalosporines.
    - De cefalosporines zijn inactief tegen de zogenaamde “atypische” bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae,*

Chlamydia) en *Legionella pneumophila*.

11.1.1.2.1. Eerste generatie

Het gaat om cefadroxil, cefalexine en cefazoline.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.2.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporine in het algemeen, *zie 11.1.1.2.*
  - De cefalosporines van de eerste generatie zijn actief tegen streptokokken, maar minder dan penicilline G.
  - Deze cefalosporines hebben een beperkte activiteit tegen Gram-negatieven zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella*.
  - Ze zijn nauwelijks actief tegen *Haemophilus influenzae*.
- Deze cefalosporines dringen moeilijk doorheen de bloed-hersenbarrière en zijn dus niet aangewezen bij meningitis.
- Cefadroxil en cefalexine worden na orale toediening praktisch volledig geresorbeerd.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Respiratoire infecties: de cefalosporines van de eerste generatie worden niet aangeraden bij lage-luchtweginfecties.
  - Acute keelpijn wanneer antibiotica geïndiceerd zijn en feneticilline niet kan gebruikt worden: cefadroxil of cefalexine.
  - Infecties van huid en weke delen
    - Impetigo, wanneer lokale behandeling niet volstaat [*zie ook Folia november 2018*]: cefadroxil (bij kinderen en volwassenen) en cefalexine (bij volwassenen) zijn een alternatief voor flucloxacilline. Er moet bij impetigo bijzondere aandacht gaan naar de keuze van het antibioticum als de patiënt een bekende MRSA-drager is.
    - Postpartum mastitis: bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicillineallergie indien antibiotica geïndiceerd zijn (*zie 11.1.1.1.2.*): cefalexine.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Het parenteraal toegediende cefazoline wordt vooral gebruikt in de perioperatieve profylaxe (SKP).

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"* in *11.1.1.1.*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:
  - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
  - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.

- Hepatische afwijkingen en nefrotoxiciteit: zelden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Cefadroxil, cefalexine en cefazoline: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Behandeling met deze cefalosporines vraagt bijzondere aandacht bij ernstige (en voor sommige ook bij matige) nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De indicaties van deze cefalosporines zijn bij oudere patiënten dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van cefalexine betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral **cefazoline**) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

Bijzondere voorzorgen

- Behandeling met deze cefalosporines vraagt bijzondere aandacht bij ernstige (en voor sommige ook bij matige) nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).

11.1.1.2.2. Tweede generatie

Het gaat om cefuroxim.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.2.*
- De cefalosporines van de tweede generatie via intraveneuze weg zijn vooral aangewezen bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties.[12]
- Cefuroxim natrium wordt enkel parenteraal gebruikt.
- Cefuroxim axetil wordt na orale toediening slechts voor 40% geresorbeerd. Het wordt daarom niet aangeraden bij volwassenen met ernstige infecties zoals pneumonie. Bij kinderen met vermoeden van "community acquired" bacteriële pneumonie wordt cefuroxim axetil voorgesteld in geval van niet-IgE-gemedieerde penicillineallergie, in doses die hoger zijn dan in de SKP (*BAPCOC*; Consensusconferentie "*Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg*", 2016).
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporine in het algemeen, *zie 11.1.1.2.*
  - De cefalosporines van de tweede generatie zijn over het algemeen minder actief tegenover

streptokokken en stafylokokken dan de cefalosporines van de eerste generatie.
    - Ze hebben een breder spectrum tegenover Gram-negatieve bacillen (o.a. *Haemophilus influenzae, Moraxella catharralis*) door hun betere weerstand tegen β-lactamasen.
    - Cefuroxim is actief tegen *Haemophilus influenzae*, maar is niet aangewezen bij ernstige infecties door Haemophilus influenzae zoals epiglottitis waarbij onmiddelijke hospitalisatie vereist is (BAPCOC).[17]
    - Er is toenemende verworven resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp, Klebsiella spp, E. coli*) door de aanwezigheid en verspreiding van zogenaamde extended spectrum β-lactamasen (ESBL). *Pseudomonas* is van nature resistent.
    - Voor de behandeling van pneumokkokkeninfecties bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicillineallergie, zijn de cefalosporines van de tweede generatie in de ambulante praktijk geschikter dan deze van de eerste generatie[18].
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
    - Cefuroxim axetil
        - Respiratoire infecties
            - Respiratoire infecties: wegens hun slechte biologische beschikbaarheid worden ze niet aangeraden bij volwassenen met ernstige infecties zoals pneumonie.
        - Cystitis bij mannen en kinderen als nitrofurantoïne niet kan gebruikt worden.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:
    - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
    - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim[19] [20] (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen. Toch wordt cefuroxim in de BAPCOC-gids gereserveerd voor patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicillineallergie.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
    - De beperkte gegevens over gebruik van cefuroxim tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
    - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Behandeling met cefuroxim vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

- De antibacteriële behandeling van een acute middenoorontsteking is bij ouderen dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van cefuroxim (axetil) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral cefazoline) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

Bijzondere voorzorgen

- Behandeling met cefuroxim vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).

11.1.1.2.3. Derde generatie

Het gaat om cefotaxim, ceftazidim (al dan niet in combinatie met de β-lactamase-inhibitor avibactam) en ceftriaxon.
Ceftriaxon + lidocaïne is niet meer gecommercialiseerd sinds augustus 2026 (zie Nieuwigheden geneesmiddelen augustus 2026).

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.2.*
- De cefalosporines van de derde generatie zijn voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is[12] (bv. ernstige pneumonie, bacteriële meningitis, wondinfecties) en voor ziekenhuisinfecties. Alleen bij SOI is er een plaats in de ambulante zorg[21].
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, *zie 11.1.1.2.*
  - De cefalosporines van de derde generatie zijn veel minder gevoelig voor β-lactamasen dan de cefalosporines van de eerste en tweede generatie.
  - Wat Gram-negatieve bacteriën betreft, hebben de cefalosporines van deze generatie een spectrum dat de meeste *Enterobacteriën* bestrijkt. Enkel ceftazidim is actief tegen *Pseudomonas aeruginosa*. Er is voor cefalosporines toenemende resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) onder meer door de aanwezigheid en verspreiding van zogenaamde *extended-spectrum* β-lactamasen (ESBL). De nieuwe β-lactamase-inhibitor avibactam elimineert de meeste ESBL; wegens snelle resistentievorming is een restrictief gebruik aangewezen.
  - Tegenover stafylokokken zijn de cefalosporines van de derde generatie in het algemeen minder actief dan de cefalosporines van de eerste generatie, maar cefotaxim en ceftriaxon zijn actief tegen de meeste penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader ceftriaxon)
    - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: ceftriaxon i.m.+ doxycycine per os of azithromycine per os.
    - Empirische behandeling van pelvic inflammatory disease (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline per os + metronidazol per os.
    - Empirische behandeling van orchi-epididymitis met vermoeden van SOI: ceftriaxon i.m. +

doxycycline per os; bij vermoeden van zowel SOI als enterobacteriën: ceftriaxon i.m. + levofloxacine per os + (bij bewezen chlamydia) doxycycline per os.
    - Etiologische behandeling van urethritis door gonokokken: ceftriaxon i.m.
    - Etiologische behandeling van asymptomatische gonokokkeninfectie (detectie via screening) en in kader van partnerbehandeling: ceftriaxon i.m.
    - Etiologische behandeling van PID door chlamydia en etiologische behandeling (of bij sterk vermoeden) van PID door gonokokken: ceftriaxon i.m., steeds in combinatie met andere antibiotica.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
    - Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: ceftriaxon (off-label) naast PO alternatieven (ciprofloxacine of rifampicine). Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: zie *"Meningokokkeninfectie (invasief)"* (*Vlaanderen > Departement Zorg*); *"Fiche infections invasives à méningocoques"* (*AVIQ*).
    - Cefotaxim, ceftazidim en ceftriaxon bereiken een voldoende concentratie in het cerebrospinale vocht voor de behandeling van bacteriële meningitis; ze zijn, in hoge dosis, bij deze indicatie de voorkeursantibiotica[2 12].
    - Ceftazidim bestaat ook in een vaste associatie met avibactam, een β-lactamase-inhibitor. Aangezien resistentie tegen deze associatie snel optreedt, dient het gebruik ervan strikt beperkt te worden tot gerichte behandeling van zeer resistente Gram-negatieve kiemen bij volwassen patiënten zonder andere beschikbare behandelopties zoals uitdrukkelijk vermeld in de SKP.[22 23]

Contra-indicaties

- Ceftriaxon: prematuren; pasgeborenen met hyperbilirubinemie; pasgeborenen jonger dan 28 dagen bij wie calciumhoudende infusievloeistoffen gegeven worden (*zie rubriek "Interacties"*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:
    - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
    - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim[19 20] (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.
- Ceftriaxon: neerslag van calciumceftriaxon indien ook calcium wordt toegediend (*zie rubriek "Interacties"*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
    - Cefotaxim, ceftazidim (al dan niet in combinatie met de β-lactamase-inhibitor avibactam) en ceftriaxon: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
    - De gegevens over gebruik van cefotaxim, ceftazidim en ceftriaxon tijdens de periode van

borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Het gebruik van de combinatie ceftazidim + avibactam tijdens de borstvoeding werd niet onderzocht, het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral cefazoline) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Ceftriaxon niet gelijktijdig toedienen met intraveneuze calciumhoudende oplossingen (waaronder parenterale voeding), zelfs niet via verschillende infuuslijnen, vanwege het risico van precipitatie. Ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen kunnen wel na elkaar worden toegediend (maar niet bij een pasgeborene jonger dan 28 dagen), mits de infuuslijnen tussen de toediening van de verschillende oplossingen zorgvuldig gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossing.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

Bijzondere voorzorgen

- Intraveneuze toediening gebeurt in trage injectie of infuus.

11.1.1.2.4. Vierde generatie

Het gaat om cefepim.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.2.*
- Cefepim heeft enkel een plaats bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties (SKP).
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, *zie 11.1.1.2.*
  - Het spectrum van cefepim is vergelijkbaar met dat van ceftazidim (*zie 11.1.1.2.3.*); ten opzichte van de cefalosporines van de derde generatie, is cefepim minder gevoelig voor een aantal β-lactamasen, en heeft het een betere activiteit tegen meticilline-gevoelige stafylokokken.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine.
- Allergische reacties:
  - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
  - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim[19] [20] (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - 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
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral cefazoline) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

11.1.1.2.5. Vijfde generatie

Het gaat om ceftaroline en om ceftolozaan (in combinatie met de bèta-lactamase-inhibitor tazobactam).

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.1.2.*
- Ceftaroline wordt voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv ernstige huid- of wekedeleninfecties) en ziekenhuisinfecties.[12]
- Ceftolozaan + tazobactam wordt voorbehouden voor gecompliceerde intra-abdominale infecties, nosocomiale pneumonie en gecompliceerde urineweginfecties (incl. pyelonefritis), met noodzaak tot hospitalisatie. Om het risico van resistentie te beperken, moet deze associatie gebruikt worden als laatste optie, in geval van infectie met multiresistente kiemen en na uitvoeren van een antibiogram.[24 25 26]
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, *zie 11.1.1.2.*
  - Het spectrum van ceftaroline is vergelijkbaar met dit van cefotaxim (*zie 11.1.1.2.3.*), maar ceftaroline is wel actief tegen meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Ceftaroline is beperkt actief tegen enterokokken en inactief tegen *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Het spectrum van ceftolozaan + tazobactam is vergelijkbaar met dit van ceftazidim, maar de associatie is actiever tegen Gram-negatieve kiemen zoals extended spectrum β-lactamase (ESBL)-producerende Enterobacteriën, *P. auruginosa* (met inbegrip van multiresistente stammen) en bepaalde anaeroben zoals *B. fragilis*.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"* in *11.1.1.1.*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:

- Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
- Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim[19] [20] (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.

- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Ceftaroline en om ceftolozaan (in combinatie met de bèta-lactamase-inhibitor tazobactam): het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral cefazoline) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

11.1.1.3. Carbapenems

Het gaat om meropenem en de vaste associatie meropenem + vaborbactam.

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - De carbapenems hebben een zeer breed spectrum met activiteit tegen de meeste Gram-positieve (met uitzondering van meticilline-resistente stafylokokken en *Enterococcus faecium*; er is wisselende activiteit tegen *Enterococcus faecalis*) en Gram-negatieve kiemen, inclusief anaeroben.
  - Carbapenems zijn eveneens actief tegen Gram-negatieve kiemen die op basis van *extended-spectrum* β-lactamasen (ESBL) resistent zijn tegen penicillines en cefalosporines. De grote meerderheid van de in België voorkomende stammen van deze Gram-negatieve kiemen zijn nog gevoelig voor carbapenems, maar resistentie wordt meer en meer vastgesteld ten gevolge van de productie van carbapenemasen door de bacteriën.
  - Vaborbactam is een inhibitor van bepaalde carbapenemasen (klasse A en C) die in vaste combinatie met meropenem wordt gebruikt.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie *rubriek "Ongewenste effecten"* in *11.1.1.1.*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg.

Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan carbapenems
- Effecten ter hoogte van het centrale zenuwstelsel (hallucinaties, verwardheid, convulsies en myoclonieën): zelden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Meropenem en de vaste associatie meropenem + vaborbactam: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de carbapenems) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat, met risico op epilepsie-aanval.

11.1.1.4. Monobactams

Het gaat om aztreonam, een monocyclisch β-lactamantibioticum.

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Aztreonam is enkel actief tegen aërobe Gram-negatieve micro-organismen.
- Aztreonam wordt via inhalatie gebruikt in geval van chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met mucoviscidose (SKP).
- Het risico van kruisallergie met de overige β-lactamantibiotica is gering, wat het een alternatief maakt voor (breedspectrum)penicillines bij IgE-gemedieerde allergie.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan monobactams.
- Leverstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - 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
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de monobactams) zwak is, wordt uit voorzich-tigheid toch aanbevolen

om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].

11.1.2. Macroliden

Het gaat om erythromycine, de neomacroliden azithromycine, clarithromycine en roxithromycine (niet meer beschikbaar sinds september 2024), en spiramycine.

Plaatsbepaling

- Voor de orale behandeling wordt erythromycine meer en meer vervangen door een neomacrolide: de neomacroliden worden na orale toediening beter geresorbeerd dan erythromycine, hun langere halfwaardetijd laat een minder frequente toediening toe, hun antibacteriële spectrum is gelijkaardig (zie verder) en de neomacroliden geven minder gastro-intestinale ongewenste effecten.[27]
- **Spectrum en resistentie**
  - Het antibacteriële spectrum van de macroliden omvat talrijke aerobe en anaerobe Gram-positieve kokken, neisseria, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* en *Helicobacter pylori*. In tegenstelling tot β-lactamantibiotica zijn macroliden werkzaam tegen zogenaamde "atypische" bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) en *Legionella pneumophila*.
  - Macroliden zijn niet geschikt voor empirische behandeling van respiratoire infecties omdat *S. pneumoniae* in belangrijke mate resistent geworden is en ze weinig of niet actief zijn tegen *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.
  - Er bestaat een belangrijke kruisresistentie tussen de verschillende macroliden.
- De rol van chronische toediening van (neo)macroliden bij COPD is zeer beperkt. Er is winst in exacerbatierisico bij continue behandeling met macroliden (beste evidentie voor azithromycine) bij personen met aanhoudende exacerbaties ondanks optimale behandeling met inhalatoren. Volgens de richtlijn hebben ze enkel een plaats bij niet-rokers. Ze worden aangeraden bij personen onder LABA + LAMA met een eosinofielenwaarde van minder dan 100/µl. Bij personen met een hogere eosinofielenwaarde wordt bij voorkeur ook ICS opgestart. Wanneer er ondanks behandeling met LABA + LAMA + ICS exacerbaties optreden, kan ook bij deze groep een behandeling met macroliden overwogen worden.[28 29] Het voordeel van een behandeling met (neo)macroliden dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie.[28] Er is geen voordeel op de achteruitgang van de longfunctie en op de sterfte.[30 31] Ten slotte blijft er onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst[28] (*zie 4.1.*).
- De plaats van een chronische toediening van (neo)macroliden bij astma is onduidelijk. Bij volwassen patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig astma werd een beperkt effect gezien van azithromycine op het aantal exacerbaties. Een dergelijke behandeling dient zeer restrictief te gebeuren, en dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie[32] (*zie 4.1.*).

11.1.2.1. Erythromycine

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.2.*. Voor de orale behandeling wordt erythromycine meer en meer vervangen door een neomacrolide.
- Erythromycine wordt ook gebruikt als gastroprokineticum onder andere bij ernstig zieke patiënten met sondevoeding (indicatie niet opgenomen in de SKP), zonder bewezen meerwaarde t.o.v. metoclopramide.[33 34 35 36]

Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*), zeker bij intraveneuze toediening.

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan erythromycine.
- Gastro-intestinale stoornissen: frequent.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Bij hoge doses: vermindering van het gehoor en oorsuizen meestal tijdelijk, zeer zelden irreversibel.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).
- **QT-verlenging, met risico van** *torsades de pointes***, vooral bij te snelle intraveneuze injectie van erythromycine**; voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De gegevens over gebruik van erythromycine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Erythromycine is een sterkte inhibitor van CYP3A4 (zie *Tabel Ic in Inl.6.4.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de macroliden) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel..
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren van erythromycine met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*), of bij inhibitie van de afbraak van erythromycine door CYP3A4-inhibitoren.
- Erythromycine verhoogt het risico van spiertoxiciteit door statines.
- Erythromycine is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met o.a. verhoogd risico van vasoconstrictie en gangreen door ergotamine en andere ergotderivaten bij associëren met erythromycine.

Bijzondere voorzorgen

- Erythromycine is een sterkte inhibitor van CYP3A4 (zie *Tabel Ic in Inl.6.4.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.

11.1.2.2. Neomacroliden

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.2.*
- **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*), update 2024**

- Respiratoire infecties
  - Macroliden zijn **niet** geschikt voor empirische behandeling van respiratoire infecties zoals pneumonie en otitis media, dit omdat de voornaamste verwekker, *S. pneumoniae*, in belangrijke mate resistent geworden is en macroliden daarenboven weinig of niet actief zijn tegen *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.
  - Azithromycine:
    - Door PCR op sputum bevestigde atypische pneumonie.
    - Patiënten met IgE-medieerde penicillineallergie met acute (tonsillo)pharyngitis (kinderen en volwassenen) indien antibiotica geïndiceerd zijn.
    - *Pertussis* (kinkhoest) (voor het beperken van infectieverspreiding): azithromycine is eerste keuze. Als adolescenten en volwassenen kinkhoest doormaken, is dit meestal asymptomatisch of met lichte symptomen. Antibiotische behandeling verkort het ziekteverloop niet maar vermindert wel overdracht van de infectie (*zie BAPCOC 11.5.2.12. Pertussis (kinkhoest)*).
- Gastro-intestinale infecties
  - Acute gastro-enteritis: azithromycine: enkel bij dysenteriesyndroom (diarree met koorts, bloederige stoelgang en/of belangrijke aantasting van de algemene toestand) en bij immuungecompromitteerde patiënten. Vóór de start van de behandeling een stoelgangstaal nemen voor etiologische diagnose. In verband met reizigersdiarree: zie lager.
  - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: clarithromycine maakt deel uit van een aantal therapeutische schemata (*zie 3.1.*).
- Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader azithromycine)
  - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn, bij contra-indicatie voor doxycycline: azithromycine + ceftriaxon.
  - Etiologische behandeling van urethritis door chlamydia, bij contra-indicatie voor doxycycline: azithromycine.
  - Etiologische behandeling van asymptomatische chlamydia-infectie (detectie via screening) en partnerbehandeling, bij contra-indicatie voor doxycycline: azithromycine.
  - Etiologische behandeling van urethritis door *M. genitalium* (met bewezen gevoeligheid): azithromycine + doxycycline.
- Infecties van de huid en weke delen
  - Erythema migrans bij ziekte van Lyme: azithromycine, maar enkel als doxycycline of amoxicilline niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is [*zie ook Folia mei 2015*].
  - Acne: *zie 15.6.* Azithromycine heeft een plaats wanneer orale behandeling aangewezen is.
  - Impetigo, cellulitis en erysipelas: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicillineallergie indien systemische antibiotica geïndiceerd zijn (*zie 11.1.1.1.2.*): azithromycine (alternatief: clindamycine). Er moet bij impetigo bijzondere aandacht gaan naar de keuze van het antibioticum als de patiënt een bekende MRSA-drager is.
  - Postpartum mastitis: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicillineallergie indien antibiotica geïndiceerd zijn (*zie 11.1.1.1.2.*): clarithromycine.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Reizigersdiarree in Azië en Afrika: bij (de zelden aangewezen) zelfbehandeling: azithromycine 1 g éénmalig; bij kinderen 10 mg/kg eenmaal per dag gedurende 3 dagen [*zie Folia mei 2019*][*Zie Wanda voor artsen*].
  - Infecties met niet-tuberculeuze (atypische) mycobacteriën: clarithromycine in hoge dosis en azithromycine hebben, altijd in associatie met andere middelen, een plaats.
  - Tandabces: Tandheelkundige behandeling is de eerste aanpak. Om de verdere systemische verspreiding van pathogenen te voorkomen, kunnen antibiotica worden overwogen bij patiënten met een periapicaal abces met tekenen van lokale uitbreiding of systemische tekenen van infectie (bv. cellulitis in het gezicht, lymfadenopathie, koorts, malaise)

- Amoxicilline 500 mg, 3 x/dag gedurende 3 tot 7 dagen, of,
- In geval van penicillineallergie: azithromycine 500 mg, 1 x/dag gedurende 3 dagen, of clarithromycine 500 mg, 2 x/dag gedurende 3 tot 7 dagen.[13]

- Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: azithromycine. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: zie "*Meningokokkeninfectie (invasief)*" (*Vlaanderen* > *Departement Zorg*); "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (*AVIQ*).

Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan macroliden
- Gastro-intestinale stoornissen, maar minder dan met erythromycine.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Bij gebruik van hoge doses: vermindering van het gehoor en oorsuizen, meestal tijdelijk, zeer zelden irreversibel.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).
- **Verlenging van het QT-interval** en *torsades de pointes*; voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*. *Zie Folia oktober 2020* over de onzekerheid in verband met het cardiovasculaire risico van macroliden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Azithromycine en clarithromycine: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Roxithromycine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van ernstige nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- De voorzorgen van gebruik van de neomacroliden zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - De neomacroliden middelen geven aanleiding tot heel wat interacties (clarithromycine is bijvoorbeeld een sterkte inhibitor van CYP3A4 en van P-gp, *zie Tabel Ic in Inl.6.4.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
  - Behandeling met clarithromycine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficientie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De indicaties van de neomacroliden zijn bij oudere patiënten in principe dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (azithromycine, clarithromycine) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg* . Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de macroliden) zwak is, wordt uit voorzichtig-heid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Clarithromycine verhoogt het risico van spiertoxiciteit door statines.
- Azithromycine is een substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Clarithromycine is een substraat en inhibitor van CYP3A4, en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*. Belangrijke interacties van clarithromycine zijn onder andere:
  - Verhoogd risico van vasoconstrictie en gangreen door ergotamine en andere ergotderivaten.
  - Risico van colchicine-intoxicatie (met o.a. rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting). Let op bij ouderen en bij nierinsufficiëntie. Gelijktijdig gebruik van colchicine met een macrolide is een contra-indicatie in de SKP van colchicine.

Bijzondere voorzorgen

- Azithromycine en clarithromycine voozichtig gebruiken bij voorafbestaande ernstige leverziekte. Controleer onmiddellijk de leverfunctie wanneer tekenen en symptomen van leverdisfunctie optreden.
- Bij oudere patiënten: de neomacroliden middelen geven aanleiding tot heel wat interacties (clarithromycine is bijvoorbeeld een sterkte inhibitor van CYP3A4 en van P-gp, *Tabel Ic in Inl.6.4.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Behandeling met clarithromycine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).

11.1.2.3. Spiramycine

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.2.*
- Spiramycine wordt gebruikt bij de behandeling van toxoplasmose vroeg in de zwangerschap (<18 weken) om de infectiekans van de foetus te verminderen; dit gebruik is gebaseerd op beperkte evidentie. Spiramycine heeft als indicatie in de SKP de behandeling van toxoplasmose bij zwangere vrouwen indien het voorschrijven van pyrimethamine of sulfonamiden wegens een leukopenie tegenaangewezen is[37].

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan spiramycine.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De gegevens over gebruik van spiramycine tijdens heel de duur van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook spiramycine) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].

11.1.3. Tetracyclines

Het gaat om de tetracyclinederivaten doxycycline, eravacycline, lymecycline, minocycline en tigecycline.

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Tetracyclines zijn actief tegenover Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen, maar vele micro-organismen zijn resistent geworden. Het spectrum omvat ook treponemata, rickettsiae, borrelia en diverse anaeroben. Zoals de macroliden zijn tetracyclines ook werkzaam tegen atypische bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) en *Legionella pneumophila*.
  - Talrijke streptokokken zijn resistent tegen tetracyclines, en deze middelen zijn niet aangewezen bij faryngitis[38] en niet nuttig bij andere infecties door groep A β-hemolytische streptokokken, noch bij pneumokokkenpneumonie (*BAPCOC*).
  - Pseudomonas, de meeste proteussoorten, serratia en *Mycobacterium tuberculosis* zijn resistent.
  - Tigecycline en eravacycline zijn structurele verwant aan de tetracyclines, maar hebben een ruimer spectrum dat Gram-positieve kiemen (inclusief meticilline-gevoelige en meticilline-resistente stafylokokken) en Gram-negatieve kiemen (enterobacteriën) omvat, inclusief anaeroben. Er is geen activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia* en *Morganella*.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
  - Respiratoire infecties: tetracyclines, met inbegrip van doxycycline, worden niet meer geselecteerd voor de behandeling van respiratoire infecties in de ambulante praktijk wegens te grote kans op resistentie.
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader doxycycline)
    - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: ceftriaxon i.m. + doxycycline.
    - Etiologische behandeling van urethritis door chlamydia: doxycycline.
    - Etiologische behandeling van asymptomatische chlamydia-infectie (detectie via screening) en partnerbehandeling: doxycycline.
    - Empirische behandeling van pelvic inflammatory disease (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline + metronidazol.
    - Etiologische behandeling van PID door chlamydia: doxycycline + ceftriaxon + metronidazol.
    - Orchi-epididymitis met vermoeden van SOI: ceftriaxon i.m. + doxycycline per os; bij vermoeden van zowel SOI als enterobacteriën: ceftriaxon i.m. + levofloxacine + (bij bewezen chlamydia) doxycycline.
    - Primaire, secundaire en latente syfilis bij patiënten met penicillineallergie (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): doxycycline per os.
  - Infecties van huid en weke delen
    - Ernstige papulopustuleuze acne: *zie 15.6.* Doxycycline heeft een plaats wanneer lokale behandeling niet volstaat. De voorkeur binnen de tetracyclines gaat uit naar doxycycline omwille

van een geringer risico van ongewenste effecten dan met minocycline.
    - *Erythema migrans* bij ziekte van Lyme: doxycycline is eerste keuze bij volwassenen en kinderen ouder dan 8 jaar [*zie ook Folia mei 2015*].
    - Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij volwassenen met IgE-gemedieerde penicillineallergie indien antibiotica aangewezen zijn (*zie 11.1.1.1.3.*): doxycycline, in combinatie met metronidazol.
  - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: tetracycline kan bij patiënten met penicillineallergie deel uitmaken van het therapeutisch schema (*zie 3.1.*). De associatie die hiervoor gebruikt wordt (bismut + metronidazol + tetracycline) wordt vermeld in *3.1.3.*.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Doxycycline: reizen: preventie van malaria. Doxycycline heeft als voordeel de lagere kost dan andere preventieve middelen en het is een goede optie bij last-minute reizen, maar het heeft als nadeel dat het tot 4 weken na terugkeer moet voortgezet worden, het risico van fotodermatose en de voorzorgen in verband met zwangerschap (zie *Wanda voor artsen* > *Malaria tablets: doxycycline*, *11.3.2.* en *Tabel 11.3.2.*).
  - Docycycline: in geval van matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea wordt oraal doxycycline gebruikt om de symptomen die niet reageren op een lokale behandeling, onder controle te brengen. Deze toepassing wordt als indicatie in de SKP vermeld voor de capsules met gereguleerde afgifte, en is offlabel voor de tabletten met onmiddellijke vrijstelling. Het gebruik van doxycycline bij rosacea is gebaseerd op verschillende studies.[39 40]
  - Eravacycline heeft volgens de SKP, in het ziekenhuis, als indicatie gecompliceerde intra-abdominale infecties.
  - Tigecycline heeft volgens de SKP, in het ziekenhuis, als indicatie gecompliceerde bacteriële infecties van huid en weke delen en bij intra-abdominale infecties waarbij diverse bacteriële stammen of multiresistente kiemen betrokken zijn. Er zijn aanwijzingen van oversterfte t.o.v. andere antibiotica.

Contra-indicaties

- **Tweede en derde trimester van de zwangerschap en kinderen onder de 8 jaar (volgens sommige bronnen onder de 12 jaar) (***zie rubriek "Ongewenste effecten"***).**
- Lymecycline: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Minocycline: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan tetracyclines.
- Opstapeling in beenderen en tanden wanneer tetracyclines gebruikt worden tijdens hun aanleg (tijdens de zwangerschap en bij jonge kinderen). Dit kan leiden tot reversibele vertraging van de beendergroei, tot irreversibele geelverkleuring van de tanden en mogelijk tot een verhoogd risico van cariës.
- Leverstoornissen, vooral bij bestaan van nierinsufficiëntie en bij zwangere vrouwen.
- Maaglast, nausea en diarree.
- Pancreatitis.
- Fotodermatose, frequent met doxycycline.
- Benigne intracraniële hypertensie, vooral met minocycline.
- Oesofageale ulcera met alle vaste vormen (vooal met doxycycline), vooral na niet-correcte inname (bv. liggend, zonder drank): zie *rubriek "Bijzondere vooorzorgen"*.
- Anafylactische reacties (zeer zelden).
- Lymecycline: ook verslechtering van een reeds verminderde nierfunctie.
- Minocycline: ook vestibulaire stoornissen, die verdwijnen bij stopzetten van de therapie, vooral bij jonge vrouwen; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom (*zie Inl.6.2.6.*) en

lupusachtige reacties met arthralgieën bij langdurige behandeling (bv. bij acne).
- Eravacycline en tigecycline: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - **het gebruik van tetracyclines tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is gecontra-indiceerd** (zie rubriek *"Ongewenste effecten"*). Gebruik in het eerste trimester is alleen bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar.
- Borstvoeding
  - doxycycline kan kortdurend (d.w.z. < 3 weken) gebruikt worden.
  - De gegevens over kortstondig gebruik (<3 weken) tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Langdurig of herhaald gebruik (bijvoorbeeld bij ancné) is gelinkt aan beschadiging van het gebit en de botten.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van de tetracyclines zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Let goed op de correcte inname van tetracyclines (vooral doxycycline) om oesofagale ulcera te vermijden: bedlegerige patiënten en patiënten met slikproblemen verdienen daarbij extra aandacht.
- De aanpak van papulopustuleuze acne bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). *Zie ook 15.7.* voor meer details.
- Het symbool 80+ ter hoogte van doxycycline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de tetracyclines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verminderde resorptie van tetracyclines bij gelijktijdige inname van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen. Voedsel (o.a. melk en melkproducten) beïnvloedt de resorptie van doxycycline, minocycline en lymecycline in beperkte mate.
- Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van tetracyclines; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.
- Verhoogd risico van benigne intracraniële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van isotretinoïne of acitretine.
- Eravacycline is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Tetracyclines worden via de nier uitgescheiden, doxycycline en tigecycline ook via de feces.
- Wegens het risico op irritatie en ulceratie van de slokdarm, tetracyclines toedienen met een grote hoeveelheid vloeistof (minstens 100 ml) en in een zittende of rechtopstaande houding. De persoon mag niet gaan liggen binnen het halfuur na de inname. Dit geldt vooral voor doxycycline.
- De tabletten met gereguleerde afgifte dienen nuchter ingenomen te worden, zijnde 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd (SKP).
- Bij de oudere patiënten: let goed op de correcte inname van tetracyclines (vooral doxycycline) om oesofagale ulcera te vermijden: bedlegerige patiënten en patiënten met slikproblemen verdienen daarbij extra aandacht.

11.1.4. Clindamycine en lincomycine

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Lincomycine en zijn semisynthetisch derivaat clindamycine hebben tegenover Gram-positieve kokken nagenoeg het werkingsspectrum van de macroliden, en een minder goed effect dan de penicillines; er is, zoals bij de macroliden, geen activiteit tegen enterokokken.
  - Deze middelen zijn ook actief tegen anaeroben.
  - Ze zijn minder actief tegen neisseria, *Haemophilus influenzae* en mycoplasma; ze zijn niet actief tegen chlamydia; ze hebben weinig of geen activiteit tegen Gram-negatieve aerobe bacillen.
  - Bij meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en bij pneumokokken is er frequent kruisresistentie tussen macroliden en clindamycine/lincomycine.
- Clindamycine is actiever dan lincomycine, en wordt beter geresorbeerd; het is dan ook te verkiezen.
- Clindamycine wordt vooral gebruikt bij infecties veroorzaakt door een mengflora van aerobe en anaerobe micro-organismen, eventueel in combinatie met andere anti-infectieuze middelen.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infecties van de huid en weke delen
    - Impetigo, en cellulitis en erysipelas: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicillineallergie indien systemische antibiotica aangewezen zijn (*zie 11.1.1.1.2.*): clindamycine (alternatief: azithromycine).
    - Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicillineallergie indien antibiotica aangewezen zijn (*zie 11.1.1.1.3.*): clindamycine, in combinatie met co-trimoxazol.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan, en allergisch zijn aan penicillines/amoxicilline[13] :

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. **Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van** *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt **frequenter gezien met lincomycine en clindamycine, ook na parenterale toediening** (en met penicillines, cefalosporines en chinolonen).
- Maag-darmstoornissen: nausea, braken en vooral diarree.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Clindamycine en lincomycine: de beperkte gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook clindamycine en lincomycine) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het star-ten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van

ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].

Toediening en posologie

- Clindamycine siroop is niet meer beschikbaar sinds mei 2020. Indien clindamycine noodzakelijk is bij een kind, kan het magistraal worden voorgeschreven:
  - R/ Clindamycinehydrochloride gelules met xxx mg clindamycine TMF
  - DT/ xxx gel
  - S/ 3x/dag 1 gelule (gelules openen en poeder innemen met water of voedsel) gedurende xxx dagen
  - (bij een dosering van 25mg clindamycine/kg/dag in 3 giften komt dit voor een kind van 12 kg overeen met 100 mg clindamycine/gelule)

11.1.5. Chinolonen

Het gaat om ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine en ofloxacine.

Plaatsbepaling

- **Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling en de soms sterk invaliderende ongewenste effecten [***zie Folia december 2018 en Folia november 2020***] is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken**, ook *BAPCOC* en het *Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA)* dringen hierop aan. Chinolonen zijn bij ernstige infecties vaak het enige orale alternatief voor intraveneuze antibiotica.
- **Spectrum en resistentie**
  - De chinolonen zijn actief tegen de meeste Gram-negatieve staafjes (vooral *Enterobacteriën*, *Haemophilus influenzae* en *Pseudomonas aeruginosa*), Gram-negatieve kokken (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) en sommige mycobacteriën alsook, in mindere mate, bepaalde stafylokokken en enterokokken. Ze zijn ook actief tegenover atypische micro-organismen zoals *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydophilia pneumoniae*, en tegenover *Legionella pneumophila*.
  - Moxifloxacine heeft in vergelijking met de andere chinolonen een betere activiteit tegen streptokokken en stafylokokken, maar het gebruik bij infecties door deze kiemen moet gezien de resistentieproblematiek en het risico van ongewenste effecen worden beperkt (*zie BAPCOC*).
  - Het aantal resistente stammen, in het bijzonder van *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, stafylokokken en *Neisseria gonorrhoeae*, neemt sterk toe. Contact van sommige micro-organismen met lage concentraties van chinolonen leidt vlug tot resistentie. Er bestaat kruisresistentie tussen de verschillende chinolonen.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
  - Urogenitale infecties
    - Gecompliceerde urineweginfecties (pyelonefritis en acute prostatitis): empirisch starten van ciprofloxacine, nadien bij te stellen op geleide van het antibiogram. De resistentie van de meest frequente verwekker *E. coli* tegen chinolonen is hoog (in ziekenhuismilieu bijna 20%), zeker indien de patiënt chinolonen nam in de voorafgaande 6 maanden. Voor niet-gecompliceerde lage urineweginfecties zijn chinolonen geen goede keuze.
    - Urethritis door *Mycoplasma genitalium*: bij resistentie tegen azithromcyine: moxifloxacine.
    - *Pelvic inflammatory disease* (PID): bij absolute contra-indicatie tegen ceftriaxone en doxycycline: ciprofloxacine + metronidazole.
    - Orchi-epididymitis: zonder vermoeden van SOI: levofloxacine; bij vermoeden van zowel SOI als enterobacteriën: levofloxacine + ceftriaxon + (bij bewezen Chlamydia-infectie) doxycycline.
  - Respiratoire infecties: moxifloxacine:
    - volwassenen met IgE-gemedieerde penicillineallergie:
      - infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van "*community acquired*" bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is): moxifloxacine;

    - acute exacerbatie van COPD, acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis, indien antibiotica geïndiceerd zijn: moxifloxacine.
  - Diverticulitis: bij patiënten met penicillineallergie indien antibiotica geïndiceerd zijn: ciprofloxacine + metronidazol.
  - Acute infectieuze conjunctivitis: bij onbeschikbaarheid van fusidinezuur: ciprofloxacine oogdruppels
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: ciprofloxacine. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: zie "*Meningokokkeninfectie (invasief)*" (*Vlaanderen* > *Departement Zorg*); "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (*AVIQ*).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Kinderen: gestoorde kraakbeenontwikkeling bij jonge proefdieren, maar geen evidentie van klinisch relevante gewrichtsletsels bij kinderen. Het risico moet afgewogen worden tegen de voordelen, bv. bij kinderen met mucoviscidose.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Antecedenten van peesaandoeningen door chinolonen.
- Levofloxacine: ook epilepsie.
- Moxifloxacine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie Folia december 2018 en Folia februari 2022.*
- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. **Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van** *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met **chinolonen** (en met penicillines, cefalosporines, lincomycine en clindamycine).
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Rash, jeuk; zelden fotosensibilisatie, ernstige huidreacties en anafylaxie.
- Artralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen of bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden).
- Centrale effecten met vooral vertigo, verwardheid, agitatie; zelden hallucinaties, psychose, nachtmerries, convulsies. Visus-, gehoor- en smaakstoornissen. Verlagen van de convulsiedrempel bij epileptische patiënten.
- Perifere neuropathie, soms irreversibel.
- Hematologische en hepatische toxiciteit: zelden.
- Aorta-aneurysma, hartkleplijden [*zie Folia november 2020*].
- Zowel hypo- als hyperglykemie met name bij ouderen en diabetici: zelden [*zie Folia oktober 2018*].
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).
- **QT-verlenging, met risico van** *torsades de pointes* (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - **De chinolonen zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, gezien bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen werd gezien.**
- Borstvoeding
  - **De chinolonen zijn gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding, gezien bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen werd gezien.**

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van de chinolonen zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Chinolonen geven aanleiding tot heel wat ongewenste effecten en interacties (zie *rubrieken "Ongewenste effecten en "Interacties"*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van ongewenste effecten en interacties nagekeken worden.
  - Behandeling met ciprofloxacine en levofloxacine vraagt bijzondere aandacht bij matige/ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De BAPCOC-gids geeft een beperkte plaats aan chinolonen bij diverticulitis en bepaalde luchtweginfecties in geval van penicillineallergie; de aanpak bij ouderen is hetzelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Urineweginfecties bij ouderen.
  - Indien cystitis wordt gediagnosticeerd bij een oudere patient, moet de ingestelde antibioticabehandeling worden bijgestuurd in functie van de klinische evolutie van de patiënt en op geleide van het antibiogram.
  - Als de klachten niet binnen 48 uur verbeteren, moet een andere diagnose worden overwogen (acute pyelonefritis, prostatitis/orchi-epididymitis bij mannen, andere diagnose bij atypische klachten) en moet de behandeling worden aangepast of stopgezet.
  - De BAPCOC gids geeft een plaats voor chinolonen bij hogere urineweginfecties en acute prostatitis, frequente problemen bij ouderen (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
  - Zie ook het Folia-artikel "Urineweginfecties bij ouderen" [*Folia juli 2022*].
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de chinolonen) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verminderde resorptie van chinolonen bij gelijktijdige inname van voedsel (o.a. melk en melkproducten) en van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten. Fluorochinolonen moeten dus minstens 2 uur voor ijzer-, calcium- en magnesiumzouten of melkproducten worden toegediend.
- Verhoogd risico van tendinitis en peesruptuur bij associëren met corticosteroïden.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van verlenging van het QT-interval verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken (*zie Inl.6.2.8.*).
- Ciprofloxacine is een inhibitor van CYP3A4 en CYP1A2, met o.a. versterkt effect van theofylline (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).
- Bij de oudere patiënten: zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van ongewenste effecten en interacties nagekeken worden. Chinolonen geven inderdaad aanleiding tot heel wat ongewenste effecten en interacties (zie *rubrieken "Ongewenste effecten en "Interacties"*).
- Behandeling met ciprofloxacine en levofloxacine vraagt bijzondere aandacht bij mati-ge/ernstige nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).

- Ciprofloxacine en moxifloxacine: voorzichtigheid bij patiënten met (antecedenten van) epilepsie. Epilepsie is in de SKP een contra-indicatie voor levofloxacine.
- Met grote voorzichtigheid gebruiken bij patiënten lijdend aan myasthenia gravis, omdat de symptomen kunnen verergeren.

11.1.6. Co-trimoxazol

Co-trimoxazol is een associatie van sulfamethoxazol en trimethoprim. Voor trimethoprim in monotherapie, *zie 11.1.7.2.*

Plaatsbepaling

- De indicaties van co-trimoxazol zijn beperkt.
- **Spectrum en resistentie**
  - Sulfamiden hebben een spectrum dat de meeste Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën alsook chlamydia omvat. Omwille van de toegenomen resistentie en de ongewenste effecten is empirisch gebruik bij urinaire en respiratoire infecties af te raden.
  - Trimethoprim is actief tegen enterobacteriën zoals *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis en Klebsiella pneumoniae*; pseudomonas is resistent.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Acute otitis media en acute rinosinusitis: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicillineallergie indien antibiotica aangewezen zijn (*zie ook 11.1.1.1.3.*)
  - Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicillineallergie indien antibiotica aangewezen zijn (*zie 11.1.1.1.3.*): co-trimoxazol, in combinatie met clindamycine.
  - Gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis) wanneer chinolonen gecontra-indiceerd zijn (*zie ook 11.1.5.*), of bij kinderen wanneer amoxicilline/clavulaanzuur gecontra-indiceerd is.
  - *Pertussis* (kinkhoest) (enkel voor het beperken van infectieverspreiding): wanneer azithromycine gecontra-indiceerd zijn. Als adolescenten en volwassenen kinkhoest doormaken, is dit meestal asymptomatisch of met lichte symptomen. Antibiotische behandeling verkort het ziekteverloop niet maar vermindert wel overdracht van de infectie (*zie BAPCOC 11.5.2.12. Pertussis (kinkhoest)*).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Co-trimoxazol wordt, vooral bij HIV patiënten, gebruikt in de profylaxe en behandeling van toxoplasmose[41 42], en pneumonie door *Pneumocystis jiroveci*[43 44 45 46] (vroeger *Pneumocystis carinii*) op basis van klinische studies. Deze indicatie is niet vermeld in de SKP.
  - Co-trimoxazol heeft een plaats bij de aanpak van ongecompliceerde huidabcessen met meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) enkel op geleide van kweek en antibiogram[47].

Contra-indicaties

- Borstvoeding bij prematuren en bij kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.
- Kinderen jonger dan 2 maanden.
- Hematologische stoornissen.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan co-trimoxazol.
- Allergische reacties met rash, hematologische afwijkingen en serumziekte; kruisallergie met de hypoglykemiërende sulfamiden.
- Lever- en nierafwijkingen: zelden.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom, Stevens-Johnson-syndroom en

Lyell-syndroom (*zie Inl.6.2.6.*): zelden, maar heel ernstig.
- Acuut respiratoir distress-syndroom: zeer zelden, maar heel ernstig.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).
- Hematologische afwijkingen door interferentie van trimethoprim met het metabolisme van foliumzuur.
- Hyperkaliëmie door trimethoprim (*zie Inl.6.2.7.*).
- De ongewenste effecten zijn veel frequenter bij AIDS-patiënten.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - **In het eerste trimester zijn er voor trimethoprim aanwijzingen van een teratogeen effect gezien de interferentie met het metabolisme van foliumzuur.** Het wordt daarom afgeraden co-trimoxazol tijdens het eerste trimester te gebruiken. Wanneer co-trimoxazol noodzakelijk/aangewezen is gedurende het eerste trimester, wordt veiligheidshalve aangeraden ook foliumzuur 4-5 mg/dag toe te dienen. Er zijn geen onderbouwde studies over de optimale dosis, sommige van onze bronnen raden 0,4-0,5 mg/ dag aan, andere bronnen 4-5 mg/ dag[48 49].
  - De gegevens over gebruik van co-trimoxazol tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.
  - **Kort voor de bevalling is er een verhoogd risico van hyperbilirubinemie en kernicterus bij de pasgeborene.** Dit risico is vooral verhoogd bij prematuren en bij pasgeborenen met G6PD-deficiëntie.
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding aan een gezonde, voldragen baby zijn geruststellend. Maar vermijd het gebruik als het kind te vroeg geboren is, of hyperbilirubinemie of G6PD-deficiëntie heeft.

Interacties

- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van beenmergdepressie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met co-trimoxazol.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen die hyperkaliëmie geven (*zie Inl.6.2.7.*).
- Co-trimoxazol is een inhibitor van CYP2C8 en CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Belangrijke interactie met co-trimoxazol:
  - **Versterken van het effect van vitamine K-antagonisten.** Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 à 5 dagen na het starten van het antibacteriële middel.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

11.1.7. Middelen gebruikt bij infecties van de lage urinewegen

- In dit hoofdstuk worden de antibacteriële middelen beschreven die specifiek bestemd zijn voor de behandeling van infecties van de lage urinewegen. Wegens onvoldoende penetratie in de weefsels worden de hier besproken antibacteriële middelen niet gebruikt bij prostatitis, orchi-epididymitis en pyelonefritis, waar andere antibacteriële middelen de voorkeur hebben (zie BAPCOC gids).
- Ook fytotherapeutische middelen gebruikt bij urineweginfecties, zoals beredruif (*Arcetostapylos uva-ursi*) en veenbessen (*Vaccinium macrocarpon*) worden besproken.

11.1.7.1. Nitrofuranen

Het gaat om nitrofurantoïne.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.7.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Nitrofuranen hebben een breed werkingsspectrum, zowel tegen Gram-positieve als tegen Gram-negatieve micro-organismen en zelfs tegen anaeroben.
  - *Escherichia coli* is het meest gevoelig; klebsiella- en enterobacter-stammen zijn minder gevoelig; proteus-stammen zijn resistent. *Pseudomonas aeruginosa* is bijna altijd resistent.
  - Resistentie treedt zelden op en nitrofuranen kunnen daardoor herhaaldelijk worden gebruikt bij recidiverende infecties van de lage urinewegen.
- Nitrofurantoïne is meest actief in zure urine en verliest zijn werkzaamheid bij pH > 8.
- **Chronisch gebruik bij oudere patiënten en zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie, is af te raden** (*BAPCOC*) .
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
  - Niet-gecompliceerde lage urineweginfectie (cystitis en recidiverende cystitis): nitrofurantoïne is het eerstekeuzemiddel tenzij bij een gedaalde nierfunctie (GFR < 30) en bij zwangeren na de 36ste zwangerschapsweek.

Contra-indicaties

Synthese van de SKP:

- **Nierinsufficiëntie** (GFR < 45 ml/min) (NB: Andere bronnen, o.a. de BAPCOC leggen de grens op GFR < 30 ml/min): nitrofurantoïne is in dat geval niet doeltreffend (te lage urinaire concentratie), en gevaarlijk (gezien zijn systemische toxiciteit, vooral perifere neuropathie).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan nitrofurantoïne.
- Gastro-intestinale reacties (minder frequent bij inname met voedsel): frequent.
- Benigne intracraniële hypertensie.
- Tijdelijke alopecie.
- Overgevoeligheidsreacties, onder andere huiduitslag, angioedeem, myalgie, artralgie.
- Acute longreacties (met o.a. koorts, eosinofilie), meestal binnen de eerste week van de behandeling en reversibel.
- Hematologische stoornissen, o.a. leucopenie, agranulocytose: zelden. Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaadehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).
- Bij langdurig gebruik, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie:
  - chronische longtoxiciteit (interstitiële pneumonitis en longfibrose): zeldzaam (geschatte incidentie van 1:500[50]), maar vaak irreversibel;
  - levertoxiciteit (cholestatische icterus, hepatitis, levernecrose);
  - perifere neuropathie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Nitrofuranen zijn af te raden op het einde van de zwangerschap (> 36 weken), gezien er een risico is van hemolyse bij de pasgeborene, vooral indien glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie bestaat.
- Borstvoeding
  - Risico van hemolytische anemie bij zuigelingen jonger dan 1 maand, premature neonaten en kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, al is dit risico zeer beperkt.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van nitrofurantoïne zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Nitrofurantoïne heeft nierinsufficiëntie als contra-indicatie, een frequent probleem bij ouderen (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Chronische behandeling met nitrofurantoïne is zeker af te raden bij oudere patiënten, omwille van het risico op (soms ernstige) ongewenste effecten.
- Het *Formularium Ouderenzorg* selecteert nitrofurantoïne niet omwille van de hogere toxiciteit bij verminderde nierfunctie, wat bij de doelpopulatie, (zeer) oude patiënten, vaak het geval is.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook nitrofurantoïne) zwak is, wordt uit voorzichtig-heid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia de novembre 2021*].

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).
- Bij langdurig gebruik, long- en leverfunctie opvolgen.
- Nitrofurantoïne heeft nierinsufficiëntie als contra-indicatie (*zie Inl.6.1.2.*).
- Bij de oudere patiënten: chronische behandeling met nitrofurantoïne is zeker af te raden bij oudere patiënten, omwille van het risico op (soms ernstige) ongewenste effecten.

Toediening en posologie

- Inname met voedsel verbetert de resorptie en vermindert de gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Nitrofurantoïne kan onder vorm van siroop magistraal (6 mg/ml) worden voorgeschreven bij kinderen ("Suspensie voor pediatrie met 30 mg nitrofurantoïne/5 ml TMF"). De dosis bedraagt 5 tot 7 mg/kg/dag in 4 doses gedurende 5 dagen.

11.1.7.2. Trimethoprim

Trimethoprim wordt in monotherapie of in associatie met sulfamethoxazol (zie co-trimoxazol *11.1.6.*) gebruikt.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.7.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Trimethoprim is actief tegen *Enterobacteriën* zoals *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa* is resistent. Resistentie tegen trimethoprim bij uropathogene kiemen in de eerste lijn neemt toe in België.

Contra-indicaties

- Hematologische stoornissen.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan trimethoprim.
- Nausea en braken.
- Allergische huidreacties.

- Hematologische afwijkingen, o.a. macrocytaire anemie, door interferentie met het metabolisme van foliumzuur: zelden.
- Lichte verhoging van het serumcreatinine door inhibitie van de tubulaire secretie van creatinine.
- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - **In het eerste trimester zijn er zijn aanwijzingen voor een teratogeen effect** van trimethoprim **t.g.v. de interferentie met het metabolisme van foliumzuur.** Het wordt daarom afgeraden trimethoprim tijdens het eerste trimester te gebruiken.
  - Wanneer trimethoprim noodzakelijk/aangewezen is gedurende het eerste trimester, wordt veiligheidshalve aangeraden ook foliumzuur 4-5 mg/dag toe te dienen. Er zijn geen onderbouwde studies over de optimale dosis,onze bronnen raden 0,4-0,5 mg/ dag aan, andere bronnen 4-5 mg/ dag[48 49] .
  - De gegevens over gebruik van trimethoprim tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van trimethoprim tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Let op voor het risico van hyperkaliëmie met trimethoprim, zeker bij bestaande nierinsufficiëntie en als de patiënt ook andere geneesmiddelen neemt die hyperkaliëmie geven (*zie ook Inl.6.2.7.*).
- Urineweginfecties bij ouderen
  - Indien cystitis wordt gediagnosticeerd bij een oudere patiënt, moet de ingestelde anti-bioticabehandeling worden bijgestuurd in functie van de klinische evolutie van de patient en op geleide van het antibiogram.
  - Als de klachten niet binnen 48 uur verbeteren, moet een andere diagnose worden overwogen (acute pyelonefritis, prostatitis/orchi-epididymitis bij mannen, andere diagnose bij atypische klachten) en moet de behandeling worden aangepast of stopgezet.
  - Zie ook het Folia-artikel “Urineweginfecties bij ouderen” [*Folia juli 2021*].
- *Trimethoprim*, niet beschikbaar als specialiteit maar wel als magistrale bereiding TMF, is een selectie van het **Formularium Ouderenzorg**, voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties, en bij recidiverende cystitis (3 episodes in de laatste 12 maanden of 2 episodes in de laatste 6 maanden). Lees *in de geneesmiddelenfiche* meer details over deze keuze.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook trimethoprim) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van beenmergdepressie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met trimethoprim.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen die hyperkaliëmie geven (*zie Inl.6.2.7.*).
- Trimethoprim is een inhibitor van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij oudere patiënten: let op voor het risico van hyperkaliëmie met trimethoprim, zeker bij be-staande

nierinsufficiëntie en als de patiënt ook andere geneesmiddelen neemt die hyperka-liëmie geven (*zie ook Inl.6.2.7.*).

Toediening en posologie

- Er is momenteel geen specialiteit op basis van trimethoprim gecommercialiseerd in België.
- Trimethoprim kan wel magistraal worden voorgeschreven.
  - Volwassene: trimethoprim 300 mg per gelule
    - Acute behandeling: S/300 mg 1x/dag 's avonds gedurende 3 dagen (vrouw) of 7 dagen (man).
    - Recidiverende cystitis: S/100 mg 1x/dag gedurende 6 maanden.

11.1.7.3. Fosfomycine

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.7.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Fosfomycine is bij de concentraties die in de urine worden bereikt, actief tegen zowel Gram-positieve (o.a. *Staphylococcus aureus* en *Enterococcus faecalis*) als Gram-negatieve (o.a. *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) uropathogene kiemen, maar is nauwelijks actief tegen *Staphylococcus saprophyticus*, een frequente verwekker van urineweginfecties in de eerste lijn.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Niet-gecompliceerde lage urineweginfecties (cystitis en recidiverende cystitis): fosfomycine is een alternatief voor nitrofurantoïne, maar het geeft een lager genezingspercentage. Fosfomycine is wel de eerste keuze in geval van cystitis in de laatste weken van de zwangerschap.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan fosfomycine.
- Nausea en braken, diarree.
- Allergische huidreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De beperkte gegevens wijzen niet op een verhoogd risico van afwijkingen bij het kind.
- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Indien cystitis wordt gediagnosticeerd bij een oudere patient, moet de ingestelde antibiotica-behandeling worden bijgestuurd in functie van de klinische evolutie van de patiënt en op geleide van het antibiogram.
- Als de klachten niet binnen 48 uur verbeteren, moet een andere diagnose worden overwogen (acute pyelonefritis, prostatitis/orchi-epididymitis bij mannen, andere diagnose bij atypische klachten) en moet de behandeling worden aangepast of stopgezet.
- Zie ook het Folia-artikel “Urineweginfecties bij ouderen” [*Folia juli 2021*].
- Fosfomycine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, vanwege het ontbreken van bewijs voor een gunstige risico-batenverhouding.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van

interactie met vele antibiotica (ook fosfomycine) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].

11.1.7.4. Pivmecillinam

Pivmecillinam, een amidinopenicilline, is een precursor van mecillinam.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.7.*
- **Spectrum en resistentie**
  - Pivmecillinam heeft een smalspectrum dat enkel Gram-negatieve bacteriën (o.a. E. coli) omvat.
  - De resistentiegraad lijkt laag te zijn, maar dit moet opgevolgd worden in de Belgische context.
  - Het doelwit-eiwit op het oppervlak van de Gram-negative bacteriën verschilt van dat van andere β-lactam-antibiotica. Daarom is het risico van kruisresistentie gering.
- Pivmecillinam heeft niet-gecompliceerde acute cystitis bij volwassenen als indicatie in de SKP.[51 52]
- Pivmecillinam werd niet opgenomen in de BAPCOC gids. Het wordt beschouwd als een goed onderbouwde keuze bij niet-gecompliceerde cystitis in Scandinavië en het Verenigd Koninkrijk.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline overgevoeligheid.
- Slokdarmafwijkingen.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan pivmecillinam.
- Gastro-intestinale stoornissen; slokdarmulceratie (soms).
- Vulvo-vaginale mycosen.
- Allergische reacties.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook pivmecillinam) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].

Bijzondere voorzorgen

- Pivmecillinam zittend of rechtstaand innemen met half glas vloeistof om het risico van slokdarmulceratie te verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De gegevens over gebruik van pivmecillinam tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Inname kort voor de bevalling kan tijdens de neonatale screening vals-positieve resultaten voor isovaleriaanacidemie geven.
- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn

geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Posologie

- Niet-gecompliceerde cystitis: 400 mg 3x/dag gedurende 3 dagen

11.1.7.5. Beredruif (*Arctostapylos uva-ursi*)

Plaatsbepaling

- *Arctostaphylos uva-ursi* (beredruif) wordt zonder wetenschappelijke onderbouwing voorgesteld voor de behandeling van niet-gecompliceerde cystitis bij de vrouw.

Contra-indicaties

- *Arctostaphylos uva-ursi*: nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

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

11.1.7.6. Veenbessenextract (*Vaccinium macrocarpon*)

- Droog extract van veenbessen (*Vaccinium macrocarpon*) en veenbessensap lijken effectief te zijn bij het voorkomen van recidiverende blaasontstekingen bij vrouwen.[53] [54] In de studies was er een verscheidenheid in vormen, concentraties en behandelingsduur.
- Er bestaan geen studies van goede kwaliteit die de werkzaamheid aantonen voor de behandeling van acute blaasontsteking.[55]
- Sinds 2025 zijn er geen specialiteiten meer als geneesmiddel geregistreerd. Verschillende sterktes en vormen zijn verkrijgbaar als voedingssupplementen.

Contra-indicaties

- Nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last en rash.

Interacties

- Risico op bloedingen bij combinatie met warfarine.

Zwangerschap en borstvoeding

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

11.1.8. Tuberculostatica

Plaatsbepaling

- Actieve tuberculose[56]
  - Bij de behandeling van tuberculose worden tuberculostatica gedurende minstens 6 maanden toegediend.
  - Bij monotherapie treedt voor alle tuberculostatica snel bacteriële resistentie op. Bij de aanvangsfase heeft behandeling met vier verschillende middelen een plaats om ontwikkeling van bacteriële resistentie tegen te gaan.
  - Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol samen vormen meestal de startbehandeling in België.
  - Na twee maanden wordt overgeschakeld op enkel isoniazide-rifampicine, op voorwaarde dat volledige gevoeligheid voor deze middelen werd aangetoond en dat het bacteriënaantal in de infectiehaarden voldoende is afgenomen.
  - Bedaquiline is voorbehouden voor de behandeling van multiresistente longtuberculose (SKP), in associatie met andere tuberculostatica. Ook rifabutine wordt gebruikt bij multiresistente tuberculose.
- Latente tuberculose (o.a. direct contact of na virage van de Mantoux test)[56 57]
  - Isoniazide (gedurende 6 maanden), de combinatie isoniazide + rifampicine (gedurende 3 maanden), of - in geval van bewezen resistentie aan isoniazide -, rifampicine (gedurende 4 maanden) wordt gebruikt.
- Zie ook website tuberculose organisaties: Nederlandstalig: *https://tuberculose.vrgt.be*; Franstalig: *https://www.fares.be/tuberculose*.
- Tuberculine voor de diagnose van een tuberculose-infectie (tuberculinehuidtest, synoniem Mantoux-test of intradermotest) wordt vermeld in *19.3*.

Toediening en posologie

- De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

11.1.8.1. Isoniazide

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*

Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie, leverlijden bij vroegere toediening (SKP).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan isoniazide.
- Allergische reacties: zelden.
- Perifere neuropathie (vooral paresthesieën in onderbenen en voeten) bij 1 tot 2% van de patiënten, vooral bij ouderen of te hoge doses. Toediening van pyridoxine (vitamine B_6), 20 tot 40 mg per dag, voorkomt of vermindert dit ongewenst effect.
- Sedatie en neuropsychiatrische ongewenste effecten.
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van isoniazide. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Tijdens de zwangerschap is er een toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met rifampicine.
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook isoniazide) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met rifampicine.
- Toename van de sedatie bij inname van alcohol.
- Isoniazide is een inhibitor van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie *zie Inl.6.2.11.*).

Toediening en posologie

- Actieve tuberculose : combinatietherapie; volgens advies specialist.
- De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

11.1.8.2. Rifampicine

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*
- Rifampicine wordt in principe voorbehouden voor de behandeling van tuberculose (in associatie met andere tuberculostatica)[58].
- Rifampicine wordt in combinatie met andere antibiotica gebruikt voor de behandeling van vreemdlichaaminfecties op basis van beperkte evidentie[59 60].
- Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: zie "*Meningokokkeninfectie (invasief)*" (*Vlaanderen* > *Departement Zorg*); "*Fiche infections invasives à méningocoques*" (*AVIQ*).

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan rifampicine.
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten

optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.
- Overgevoeligheidsverschijnselen bij intermitterende toediening: grieperig syndroom, uitzonderlijk dyspneu, shock, hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie.
- Oranje-rode verkleuring van urine, zweet, speeksel, traanvocht en feces.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van rifampicine. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Tijdens de zwangerschap is er een toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met isoniazide.
  - Postnatale bloedingen de pasgeborene bij gebruik op het einde van de zwangerschap.
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Verhoogde hepatotoxiciteit bij associëren met isoniazide.
- Rifampicine is substraat van P-gp en een inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 en P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. et Tabel Id. in Inl.6.3.*). Belangrijke interacties zijn onder andere:
  - Het **minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva** (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en hormonale noodanticonceptie; wanneer anticonceptie aangewezen is, moet gekozen worden voor de prikpil of een hormoon- of koperspiraaltje (zie Folia november 2021).
  - **Verminderde werkzaamheid van de immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus, sirolimus en everolimus, met risico op orgaanafstoting.**
  - **Verminderde werkzaamheid van sommige antiretrovirale middelen.**
  - **Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.** Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.

Toediening en posologie

- Actieve tuberculose: combinatietherapie; volgens advies specialist.
- De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

11.1.8.3. Pyrazinamide

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*

Contra-indicaties

- Jicht of antecedenten ervan.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan pyrazinamide.
- Stijging van de uricemie, soms met jichtaanvallen.
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten

optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van pyrazinamide. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - Pyrazinamide gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook pyrazinamide) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie*].

Toediening en posologie

- Actieve tuberculose : combinatietherapie; volgens advies specialist.
- De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

11.1.8.4. Ethambutol

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*

Contra-indicaties

- Optische neuritis.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan ethambutol.
- Retrobulbaire neuritis met uitvallen van de rood-groenperceptie, vermindering van de gezichtsscherpte, centrale scotomen en inkrimping van het gezichtsveld: zelden bij de normale dosering en reversibel bij stoppen of verlagen van de dosis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van pyrazinamide. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - Ethambutol gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van

interactie met vele antibiotica (ook ethambutol) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].

Toediening en posologie

- Actieve tuberculose : combinatietherapie; volgens advies specialist.
- De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

11.1.8.5. Bedaquiline

Plaatsbepaling

- *Zie 11.1.8.*
- Bedaquiline, in associatie met andere tuberculostatica, is voorbehouden voor de behandeling van multiresistente longtuberculose (SKP). Een studie toonde een betere genezingskans maar verhoogde mortaliteit, zonder bewezen oorzakelijk verband, bij patiënten die bedaquiline kregen [*zie Folia juni 2014*].

Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan bedaquiline.
- **Verlenging van het QT-interval met risico van** *torsades de pointes* **(voor de risicofactoren van** *torsades de pointes***;** *zie Inl.6.2.2.***).**
- Stijging van de leverenzymen, zeker bij chronisch of excessief alcoholgebruik [*zie Folia maart 2017*].
- Longinfecties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bedaquiline tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - Gebruik van bedaquiline tijdens de borstvoeding wordt afgeraden.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook bedaquiline) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het QT-interval verlengen (*zie Inl.6.2.2.*).

Toediening en posologie

- Actieve tuberculose : combinatietherapie; volgens advies specialist.
- De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

11.1.9. Aminoglycosiden

Het gaat om amikacine, gentamicine, paromomycine en tobramycine.

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Aminoglycosiden zijn actief tegen aerobe Gram-negatieve micro-organismen, tegen stafylokokken en tegen bepaalde mycobacteriën, maar minder tegen de overige Gram-positieve micro-organismen en helemaal niet tegen anaeroben.
- Aminoglycosiden worden best in associatie gebruikt om hun spectrum te verbreden[12] . Ze worden geassocieerd aan een penicilline of een cefalosporine bij ernstige infecties te wijten aan *Enterobacteriën* of aan *Pseudomonas aeruginosa*[12] .
- Aminoglycosiden worden best enkel in hospitaalmilieu gebruikt omwille van de noodzaak van monitoring i.v.m. de potentiële toxiciteit.
- Amikacine liposomaal (via inhalatie) heeft als indicatie de behandeling van sommige niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassenen (SKP).
- Tobramycine via inhalatie wordt bij mucoviscidosepatiënten gebruikt in geval van chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (SKP).
- Paromomycine is een aminoglycoside dat, zoals andere aminoglycosiden, zeer weinig wordt geresorbeerd na orale toediening maar te toxisch is voor systemisch gebruik; daarom wordt het uitsluitend oraal gebruikt bij darminfecties (bv. bepaalde infecties met giardia, amoebiasis) (SKP).

Contra-indicaties

- Myasthenia gravis.
- Amikacine liposomaal: toediening samen met een ander aminoglycoside (eender welke toedieningsweg)

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan aminoglycosiden.
- **De aminoglycosiden zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ototoxiciteit (en vestibulotoxiciteit).
- Nefrotoxiciteit, soms zeer laattijdig, met verdere vermindering van de excretie en zo een verder oplopen van de plasmaconcentraties; over de eventuele verschillen in nefrotoxiciteit tussen de verschillende aminoglycosiden bestaat geen eensgezindheid. Voor meerdere aminoglycosiden is bewezen dat bij toediening van de dagdosis in één dosis, de nefrotoxiciteit geringer is, met verbetering van de doeltreffendheid.
- Verslechtering van neuromusculaire geleidingsstoornissen, met mogelijke parese bij intraveneuze bolustoediening.
- Amikacine liposomaal: zeer frequent: dysfonie, hoesten, dyspnoe, haemoptysis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - **Bij blootstelling in utero aan een aminoside moet rekening worden gehouden met mogelijke ototoxiciteit (beschreven met kanamycine en streptomycine, beide niet beschikbaar in België), al is dit voor de hier vermelde aminosiden onduidelijk. Omwille van de minimale resorptie van paromomycine wordt geen in utero blootstelling verwacht.**
- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Bij

premature kinderen zijn de gegevens meer onzeker

Oudere patiënten

- De aminoglycosiden hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de aminoglycosiden) zwak is, wordt uit voorzich-tigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde nefro- en ototoxiciteit bij associëren met lisdiuretica.
- Verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.
- Amikacine liposomaal: toediening samen met een ander aminoglycoside (eender welke toedieningsweg) is gecontra-indiceerd.

Bijzondere voorzorgen

- Plasmaconcentraties moeten gemeten worden (*zie Inl.6.1.5.*), zeker bij gedaalde nierfunctie.
- De aminoglycosiden hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij oudere patiënten is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).

Toediening en posologie

- De aminoglycosiden worden weinig of niet geresorbeerd vanuit de darm, en voor systemische infecties moet men ze parenteraal toedienen.
- Ze dringen slecht door in de gal of in het cerebrospinale vocht maar gaan wel doorheen de placenta.
- In de meeste situaties wordt de dagdosis van de parenterale aminoglycosiden in één dosis toegediend om de toxiciteit te beperken.
- Bij nierinsufficiëntie dient de dosis verminderd te worden.

11.1.10. Glycopeptiden

Het gaat om teicoplanine en vancomycine.

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Teicoplanine en vancomycine zijn uitsluitend actief tegen Gram-positieve micro-organismen, vooral stafylokokken en streptokokken, en tegen *Clostridioides difficile*.
  - Er lijkt de laatste jaren een licht dalende trend te zijn in het aantal geïsoleerde vancomycine-resistente E. faecium-stammen in België (van ongeveer 4,2% in 2014 naar 1,9% in 2023, *Sciensano*).
- Glycopeptiden parenteraal zijn slechts aangewezen bij de behandeling van ernstige infecties wanneer β-lactamantibiotica niet kunnen gebruikt worden of wanneer de Gram-positieve kokken resistent zijn tegen β-lactamantibiotica, vooral meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticilline-resistente *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), enterokokken en *Streptococcus viridans*, dit omwille van lagere klinische doeltreffendheid dan bèta-lactamantibiotica enerzijds[61] [62] [63] en signalen van verhoogde mortaliteit en renale toxiciteit anderzijds[64].
- Vancomycine peroraal heeft de behandeling van ernstige pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile* als indicatie in de SKP, op basis van goede klinische studies[65]. Fidaxomycine (*zie 11.1.11.5.*) is onder bepaalde voorwaarden een alternatief. Metronidazol oraal wordt soms gebruikt bij minder ernstige vormen bij niet-gehospitaliseerde patiënten zoals in woonzorgcentra, maar de kans op genezing is

waarschijnlijk lager dan met vancomycine[65 66] . In België is er geen specialiteit voor orale toediening op basis van vancomycine meer beschikbaar. Het is mogelijk een preparaat voor oraal gebruik te bereiden op basis van het poeder in de flacons bestemd voor infuus.
- Er wordt in de SKP benadrukt dat bij parenterale toediening de plasmaconcentraties opgevolgd moeten worden om toxiciteit te voorkomen en om subtherapeutische concentraties te vermijden.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan glycopeptiden.
- Warmtegevoel, jeuk en nausea op het ogenblik van toediening.
- Allergische reacties (koorts, rash…).
- Nefrotoxiciteit, ototoxiciteit.
- Tromboflebitis op de injectieplaats.
- Vancomycine: neutropenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Teicoplanine en vancomycine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - Vancomycine: de beperkte gegevens over gebruik van vancomycine tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Teicoplanine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de glycopeptiden) zwak is, wordt uit voorzichtig-heid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

11.1.11. Diverse antibiotica

11.1.11.1. Linezolid

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Linezolid, een oxazolidinone, is actief tegen Gram-positieve micro-organismen, met inbegrip van enterokokken resistent tegen vancomycine en van meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).
- Om ontwikkeling van resistentie te beperken, mag dit middel enkel gebruikt worden bij ernstige infecties met Gram-positieve kokken resistent tegen de gebruikelijke antibiotica (bv. glycopeptiden), of bij ernstige ongewenste effecten bij gebruik van glycopeptiden (SKP)[12] .
- Linezolid is ook een reversibele, niet-selectieve MAO-inhibitor, met dezelfde interacties als deze van de MAO-inhibitoren (*zie 10.3.3.*), o.a. risico van serotoninesyndroom bij combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (*zie Inl.6.2.4.*).

Contra-indicaties

- Gebruik samen met een ander middel dat de MAO's inhibeert, of binnen de 2 weken na het stoppen ervan.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan linezolid.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid.
- Rash.
- Ernstige tot levensbedreigende toxiciteit bij langdurige toediening (meer dan 4 weken): irreversibele optische en perifere neuropathie, reversibele hematologische stoornissen (trombocytopenie, leukopenie, anemie), melkzuuracidose.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook linezolid) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Deze van de MAO-inhibitoren (*zie 10.3.3.*), o.a. risico van serotoninesyndroom bij combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (*zie Inl.6.2.4.*).

Bijzondere voorzorgen

- Omwille van de ongewenste effecten wordt gebruik langer dan 4 weken afgeraden (SKP).
- Bij toediening gedurende meer dan 10 dagen is regelmatige hematologische controle aangewezen (SKP).

11.1.11.2. Thiamfenicol

Chlooramfenicol, dat als specialiteit niet meer beschikbaar is voor systemische toediening, is verwant aan thiamfenicol.

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Het spectrum van thiamfenicol omvat zowel Gram-positieve als Gram-negatieve micro-organismen.
- Omwille van het risico van beenmergtoxiciteit (zie rubriek "Ongewenste effecten"), dient het gebruik van thiamfenicol beperkt te blijven tot ernstige infecties met micro-organismen die resistent zijn tegen andere antibiotica (SKP).

Contra-indicaties

- Patiënten met beenmergdepressie of andere hematologische stoornissen.
- Kinderen jonger dan 6 maanden.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan thiamfenicol.
- Beenmergdepressie (dosisafhankelijk en reversibel), vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en ouderen.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook thiamfenicol) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van thiamfenicol tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - Gebruik tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden (SKP).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

11.1.11.3. Rifamycines

Het gaat om rifabutine, rifamycine, rifampicine (*zie 11.1.8.2.*) en rifaximine.

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - De rifamycines zijn actief tegen *Mycobacterium tuberculosis*, Gram-positieve kokken (met uitzondering van de enterokokken), *Neisseria meningitidis*, en legionella- en brucella-stammen. Ze zijn matig actief tegen Gram-negatieve bacteriën.
- Rifabutine wordt gebruikt voor infecties met atypische mycobacteriën (waaronder *Mycobacterium avium*), en ook voor tuberculose bij resistentie tegen andere middelen (SKP).
- Rifaximine wordt praktisch niet geresorbeerd en oefent zijn werking lokaal uit ter hoogte van de darmflora; het wordt gebruikt ter preventie van recidieven van episoden van hepatische encefalopathie (SKP) (meestal in associatie met lactulose, *zie 3.5.3.1.*).
- Rifampicine wordt in principe voorbehouden voor de behandeling van tuberculose, en wordt besproken in *11.1.8.2.*.

Contra-indicaties

- Rifamycine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Rifaximine: darmobstructie.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan rifamycines.

- Leverfunctiestoornissen bij hoge doses.
- Verkleuring van de lichaamsvochten.
- Rifaximine: ook perifeer oedeem, ascites, artralgie, anemie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Rifabutine, rifamycine, rifampicine en rifaximine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Postnatale bloedingen bij pasgeborenen bij gebruik op het einde van de zwangerschap.
- Borstvoeding
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Mogelijk daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Rifampicine, rifabutine en rifamycine zijn inductoren van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). **Belangrijke interacties zijn onder andere:**
  - **Het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva** (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en hormonale noodantieconceptie; wanneer anticonceptie aangewezen is, moet gekozen worden voor de prikpil of een hormoon- of koperspiraaltje (*zie Folia november 2021*).
  - **Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.** Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Rifabutine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Rifaximine is een substraat van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

11.1.11.4. Polymyxinen

Het gaat om colistimethaatnatrium, prodrug van colistine (syn. polymyxine E).

Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Colistimethaat is enkel actief tegen Gram-negatieve micro-organismen.
- Via inhalatie wordt het gebruikt voor de behandeling van respiratoire infecties door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met mucoviscidose (SKP).
- Intraveneus wordt het gebruikt bij sommige ernstige infecties door multiresistente Gram-negatieve kiemen, indien er geen alternatieven zijn (SKP).

Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.

Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan polymyxinen.
- Allergische reacties.
- Nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit (bv. apneu, paresthesieën, duizeligheid), vooral bij hoge doses.
- Via inhalatie: ook hoesten en bronchospasme.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van colistimethaatnatrium tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook polymixinen) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].

11.1.11.5. Fidaxomicine

Fidaxomicine is een macrocyclisch antibioticum, structureel verwant met de macroliden.

Plaatsbepaling

- Fidaxomicine oraal wordt praktisch niet geresorbeerd.
- Fidaxomycine is minstens evenwaardig met vancomycine per os in de behandeling van Clostridioides difficile-geassocieerde diarree.[65] Er zijn echter geen gegevens bij patiënten met zeer ernstige pseudomembraneuze colitis door Clostridioides of in geval van multipele recidieven. Metronidazol oraal (*zie 11.3.3.*) wordt soms gebruikt bij minder ernstige vormen bij niet-gehospitaliseerde patiënten zoals in woonzorgcentra maar de kans op genezing is waarschijnlijk lager dan met vancomycine (*zie 11.1.10.*).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.
- Leukopenie.
- Verhoogd risico op kruisallergie voor fidaxomicine bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor macroliden.[67]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van fidaxomicine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook fidaxomicine) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Fidaxomicine is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*)

11.2. Antimycotica

Plaatsbepaling

- *Zie Transparantiefiche "Aanpak van dermatomycosen"* (literatuur geraadpleegd tot juli 2018).
- Bij oppervlakkige schimmel- en gistinfecties (huid, orofaryngeaal, vulvovaginaal) geeft lokale behandeling minder kans op algemene ongewenste effecten dan orale behandeling (*zie 15.1.3. en 6.1.*). Slechts bij onvoldoende resultaten van lokale behandeling en bij uitgebreide of frequent recidiverende infectie kan systemische behandeling nuttig zijn (zie Plaatsbepaling in *11.2.3.*).
- Mycosen van de nagels (onychomycosen) zijn bij gezonde personen louter een cosmetisch probleem. Lokale behandeling (*zie 15.1.3.*) is een alternatief indien orale therapie niet gewenst is. Het is minder werkzaam, vaak is een antimycoticum langs algemene weg nodig (zie Plaatsbepaling in *11.2.3.*)[68].
- Bij mycose van de hoofdhuid is meestal een antimycoticum langs algemene weg nodig (zie NHG), er zijn studies met terbinafine en (offlabel) met itraconazole.[68 69]
- Bij veralgemeende schimmelinfecties is systemische behandeling aangewezen[70 71].

11.2.1. Polyenen

Het gaat om amfotericine B en nystatine.

Plaatsbepaling

- **Spectrum**
  - De polyenen zijn actief tegen gisten (o.a. *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* en *Candida non albicans*) en tegen de meeste schimmels (o.a. *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*).
- Amfotericine B is in België alleen beschikbaar als lipidencomplex of in liposomen. Volgens de SKP is het gebruik beperkt tot ernstige en veralgemeende infecties met gevoelige schimmels of gisten. Amfotericine B wordt ook gebruikt bij sommige vormen van leishmaniase (indicatie niet vermeld in de SKP)[72].
- Voor orale inname van nystatine in de behandeling van huidmycosen bestaat geen onderbouwing[73].
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
  - Nystatine: orofaryngeale candidose:
    - spruw bij kinderen < 6 maanden (miconazol orale gel is werkzamer maar gecontra-indiceerd bij deze jonge kinderen, *zie 11.2.3.*);
    - spruw bij kinderen > 6 maanden: als alternatief voor miconazol orale gel (maar nystatine is minder werkzaam dan miconazol orale gel).
    - stomatitis bij immuuncompetente volwassenen: als alternatief voor miconazol orale gel (maar nystatine is minder werkzaam dan miconazol orale gel).

Ongewenste effecten

- Amfotericine B.
  - Tromboflebitis op de plaats van injectie.
  - Rillingen, koorts, nausea, braken en anafylactische reacties op het ogenblik van de toediening, vooral bij te snelle toediening.
  - Nefrotoxiciteit afhankelijk van de totale dosis: kan gedeeltelijk worden tegengegaan door voldoende hydratie. De nefrotoxiciteit is geringer bij gebruik als lipidencomplex of in liposomen. Bij toenemende nefrotoxiciteit dient de toediening tijdelijk of definitief te worden gestopt.
  - Hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, convulsies en hypokaliëmie.
  - Cardiotoxiciteit (o.a. aritmieën, cardiomyopathie), vooral bij te snelle infusie en hoge doses.
- Nystatine: gastro-intestinale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Amfotericine B en nystatine: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoedingsperiode. Gezien de beperkte gastro-intestinale absorptie worden geen nadelige effecten bij het borstgevoede kind verwacht.

Oudere patiënten

- De voorzorgen van gebruik van de polyenen zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Orofaryngeale candidose:
  - De antimycotische behandeling van orofaryngeale candidose bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*). Voor blijvende genezing is het belangrijk om ook de onderliggende oorzaken onder controle te houden (droge mond, geneesmiddelen …). Deze problemen komen vaker voor bij ouderen.
  - Kunstgebitten en candidose:
    - het is raadzaam om het kunstgebit te desinfecteren met een oplossing van chloorhexidine en cetylpyridinechloride,
    - controleer of het kunstgebit nog in goede staat is (glad oppervlak),
    - poets het kunstgebit goed met een harde borstel (om tandplak te verwijderen) + controleer indien nodig met een tandplakindicator (vloeibaar of tablet),
    - houd het kunstgebit 's nachts droog.
  - Het symbool 80+ ter hoogte van nystatine betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van orofaryngeale candidose worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor *11.2.3*.

Interacties

- Amfotericine B: verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

Bijzondere voorzorgen

- Amfotericine B: voldoende hydratie is zeer belangrijk in verband met de niertoxiciteit van het middel.
- Amfotericine B: dikwijls wordt een testdosis gegeven (5 mg) vooraleer het intraveneus infuus wordt gestart, om eventuele anafylactische reacties op te sporen.

11.2.2. Echinocandinen

Het gaat om anidulafungine en caspofungine.

Plaatsbepaling

- **Spectrum**
  - De echinocandinen zijn actief tegen gisten (o.a. *Candida albicans* en *Candida non albicans*) en tegen sommige schimmels (o.a. *Aspergillus*).
- Anidulafungine heeft als indicatie in de SKP de behandeling van invasieve infecties met candida. De ervaring bij niet-neutropene patiënten is beperkt (SKP).
- Caspofungine heeft als indicaties in de SKP de behandeling van invasieve infecties met candida en infecties met Aspergillus resistent tegen andere middelen, en de empirische behandeling bij patiënten

met neutropenie bij vermoeden van schimmelinfecties met koorts ondanks toediening van antibiotica (SKP).

Ongewenste effecten

- Nausea, braken, koorts, warmte-opwellingen, rash, jeuk, verhoging van de leverenzymen.
- Tromboflebitis ter hoogte van de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Anidulafungine en caspofungine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - 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).

11.2.3. Azoolderivaten

Hieronder worden de azoolderivaten voor systemisch gebruik besproken. Het gaat om miconazol (een imidazol) en om fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol (triazolen). Voor de azoolderivaten voor vaginaal gebruik (butoconazol, clotrimazol, miconazol en fenticonazol): *zie 6.1.1*. Voor de azoolderivaten voor cutaan gebruik (bifonazol, clotrimazol, isoconazol en ketoconazol): *zie 15.1.3*.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.2*.
- **Spectrum**
  - De azoolderivaten zijn actief tegen gisten, dermatofyten en andere schimmels, maar ze verschillen onderling in werkingsspectrum. Fluconazol is vooral actief tegen Candida en cryptokokken. Isavuconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol hebben een breder spectrum, en zijn ook actief tegen onder andere *Aspergillus*.
- Systemische toediening van fluconazol en itraconazol heeft diverse systemische infecties en resistente nagel-en huidinfecties als indicatie (SKP). Systemische toediening van isavuconazol, posaconazol en voriconazol heeft alleen ernstige systemische infecties met o.a. Aspergillus als indicatie (SKP).
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
  - Onychomycosen:
    - Behandeling is enkel bij immunogecompromitteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen, en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur.
    - BAPCOC opteert als eerste keuze voor een systemische behandeling, en als alternatief (maar minder werkzaam) voor lokale behandeling met ciclopirox (*zie 15.1.3.*).
    - De lokale behandeling vergt een lange behandelingsduur; er zijn geen gerandomiseerde studies die lokale behandeling vergelijken met systemische. Een klinisch en cosmetisch bevredigend antwoord wordt slechts bij de helft van de behandelde patiënten gezien.
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de voeten: terbinafine oraal;
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de handen: itraconazol oraal in pulstherapie.
  - Huidinfecties met candida of schimmel: orale behandeling met terbinafine of itraconazol kan overwogen bij falen van de lokale behandeling (*zie 15.1.3.*).
  - Orofaryngeale candidose:
    - Spruw bij zuigelingen is meestal zelflimiterend na 3 tot 8 weken; behandeling kan de duur van de klachten inkorten. Bij kinderen < 6 maanden is lokale toepassing van nystatine (*voir 11.2.1.*) de eerste keuze.
    - Spruw bij kinderen > 6 maanden en stomatitis bij immuuncompetente volwassenen: miconazol

orale gel is de eerste keuze. Lokale toepassing van nystatine kan een alternatief zijn.
        - Bij therapiefalen kan systemische behandeling (BAPCOC opteert voor fluconazol) overwogen worden.
    - Candida-vulvovaginitis: een azoolderivaat lokaal (*zie 6.1.1.*) of fluconazol oraal is gelijkwaardig, en de keuze bij een niet-zwangere vrouw kan gebeuren op basis van de voorkeur van de patiënte; bij zwangerschap opteert BAPCOC voor een vaginale behandeling. Bij recidiverende candida vulvovaginitis zijn zowel zelfbehandeling bij klachten als profylactische behandeling (oraal of lokaal) geschikte strategieën.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
    - *Pityriasis versicolor*: fluconazol en itraconazol worden gebruikt wanneer systemische behandeling is geïndiceerd (SKP). Lokale behandeling geeft minder kans op ongewenste effecten.
    - *Tinea capitis*: itraconazol wordt offlabel gebruikt op basis van een beperkt aantal studies (zie NHG, Dynamed).[69 74]

Contra-indicaties

- **Fluconazol: zwangerschap** (tenzij de eenmalige dosis bij candida-vulvovaginitis, *zie 6.1.1.*); risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Itraconazole: acute porfyrie.
- **Miconazol orale gel: zuigelingen jonger dan 6 maanden; jonge kinderen met onvoldoende ontwikkelde slikreflex** [*zie Folia september 2012*].

Ongewenste effecten

- **Fluconazol, mogelijk ook met itraconazol, posaconazol en voriconazol: verlenging van het QT-interval, met risico van** *torsades de pointes* (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).
- Fluconazol: gastro-intestinale last, rash, stijging van de leverenzymen.
- Isavuconazol: gastro-intestinale last, stijging van de leverenzymen, dyspneu, hoofdpijn, hypokaliëmie, huiduitslag, reactie ter hoogte van de injectieplaats.
- Itraconazol: gastro-intestinale last, rash, hepatotoxiciteit, hoofdpijn, neuropathie, hartfalen.
- Miconazol: nausea en braken, diarree bij langdurige behandeling. Verstikking door gebruik van de orale gel bij zuigelingen en jonge kinderen is gerapporteerd [*zie Folia september 2012*].
- Posaconazol en voriconazol: koorts, hoofdpijn, gastro-intestinale last, stijging van de leverenzymen, perifeer oedeem, hematologische stoornissen, visusstoornissen, tromboflebitis ter hoogte van de injectieplaats.
- Voriconazol: fotosensibilisatie (vooral bij langdurige behandeling).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
    - **Fluconazol is gecontra-indiceerd.** De eenmalige dosis van 150 mg bij candida-vulvovaginitis is waarschijnlijk veilig maar wordt in de BAPCOC-gids veiligheidshalve afgeraden. **Met hoge doseringen fluconazol (zeker als ⩾ 400 mg per dag) zijn er sterke aanwijzingen van een teratogeen effect; doses boven 150 mg per dag worden afgeraden.**
    - Miconazol (lokaal) en itraconazol: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
    - Isavuconazol, posaconazol en voriconazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
    - Fluconazol : geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

- Itraconazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Isavuconazol, posaconazol en voriconazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Miconazol: het is niet bekend in welke mate miconazol in de moedermelk overgaat. Gezien de zeer geringe systemische absorptie zijn detecteerbare hoeveelheden in de moedermelk echter onwaarschijnlijk. Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Wanneer miconazol lokaal wordt gebruikt bij behandeling van de tepel, moet deze gewassen worden vóór het voeden.
- Isavuconazol, posaconazol en voriconazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen van gebruik van de azoolderivaten zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Fluconazol vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Miconazol en andere azoolderivaten zijn sterke inhibitoren van CYP-iso-enzymen, met risico van interacties (voir *Tabel Ic. in Inl.6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
  - Bijzondere aandacht voor het risico van QT-verlenging met fluconazol en andere azoolderivaten.
- Orofaryngeale candidose:
  - De antimycotische behandeling van orofaryngeale candidose bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*). Voor blijvende genezing is het belangrijk om ook de onderliggende oorzaken onder controle te houden (droge mond, geneesmiddelen …). Deze problemen komen vaker voor bij ouderen.
  - Kunstgebitten en candidose:
    - Het is raadzaam om het kunstgebit te desinfecteren met een oplossing van chloorhexidine en cetylpyridinechloride.
    - controleer of het kunstgebit nog in goede staat is (glad oppervlak).
    - poets het kunstgebit goed met een harde borstel (om tandplak te verwijderen) + controleer indien nodig met een tandplakindicator (vloeibaar of tablet).
    - houd het kunstgebit 's nachts droog.
  - Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (miconazol en fluconazol) betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behan-deling van orofaryngeale candidose worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor *11.2.1.*

Interacties

- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Fluconazol (mogelijk ook itraconazol, posaconazol en voriconazol): verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Voriconazol: flucloxacilline leidt tot subtherapeutische plasmaconcentraties van voriconazol bij de helft van de patiënten.
- Itraconazol: verminderd resorptie van itraconazol door PPI's door de veranderde maag-pH [zie Folia april 2024].
- Fluconazol is een inhibitor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met o.a. een toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

- Isavuconazol is een substraat van CYP3A4, een inhibitor van CYP3A4 en P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Itraconazol is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Miconazol is een inhibitor van CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) met o.a. toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Posaconazol is een inhibitor van CYP3A4 en substraat van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Voriconazol is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met o.a. toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

Bijzondere voorzorgen

- Voor voriconazol kunnen de plasmaconcentraties sterk variëren van persoon tot persoon en is het opvolgen ervan aangeraden.
- De maagsapresistente tabletten op basis van posaconazol hebben een betere biologische beschikbaarheid dan de suspensie; bij uitwisselen van de twee vormen zonder dosisaanpassing zijn ernstige ongewenste effecten gerapporteerd [*zie Folia december 2018*].
- Itraconazol harde capsules moeten worden toegediend tijdens of vlak na een maaltijd (SKP). De plasmaconcentraties van itraconazol zijn namelijk hoger wanneer het onder deze omstandigheden wordt ingenomen. Bij patiënten met een verminderde maagzuursecretie (door achloorhydrie of het gebruik van geneesmiddelen die de maagzuursecretie verminderen) wordt aanbevolen om itraconazol in te nemen met een zure drank [*zie Folia april 2024*].
- Fluconazol vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (*zie Inl.6.1.2.*).
- Bij de oudere patiënten: miconazol en andere azoolderivaten zijn sterke inhibitoren van CYP-iso-enzymen, met risico van interacties (zie *tabel Ic. in Inl.6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
- Bij de oudere patiënten: bijzondere aandacht voor het risico van QT-verlenging met fluconazol en andere azoolderivaten.

11.2.4. Terbinafine

Plaatsbepaling

- *Zie 11.2.*
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
  - Onychomycosen:
    - Behandeling is enkel bij immunogecompromitteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen, en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur.
    - BAPCOC opteert als eerste keuze voor een systemische behandeling, en als alternatief (maar minder werkzaam) voor lokale behandeling met ciclopirox (*zie 15.1.3.*).
    - De lokale behandeling vergt een lange behandelingsduur; er zijn geen gerandomiseerde studies die lokale behandeling vergelijken met systemische behandeling.
    - Een klinisch en cosmetisch bevredigend antwoord wordt slechts bij de helft van de behandelde patiënten gezien.
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de voeten: terbinafine oraal.
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de handen: itraconazol oraal in pulstherapie.
- Huidinfecties met candida of schimmel: orale behandeling met terbinafine of itraconazol kan overwogen bij falen van de lokale behandeling (*zie 15.1.3.*).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**

- Terbinafine heeft de indicatie tinea capitis op basis van verschillende klinische studies (zie SKP, BMJBP en NHG).[74 69]

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Smaakstoornissen, gastro-intestinale stoornissen, rash.
- Verhoging van de leverenzymen, ernstige leverafwijkingen: zelden.
- Ernstige huidreacties, gaande van exanthemateuze pustulose tot syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Vermoeden van risico van agranulocytose.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van terbinafine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- De voorzorgen van gebruik van terbinafine zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Terbinafine en andere orale antimycotica zijn sterke inhibitoren van CYP-isoenzymen en/of P-gp, met risico van interacties (zie *tabel Ic. in Inl.6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
  - Behandeling met terbinafine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De antimycotische behandeling van onychomycose en huidinfecties met schimmel bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van terbinafine betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Terbinafine is een inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- De leverfunctie controleren vóór starten van terbinafine, en bij langere kuren ook bv. na 4 à tot 6 weken behandeling. De behandeling onderbreken bij verhoogde leverfunctietesten of bij tekenen of symptomen van leverstoornissen (anorexie, aanhoudende onverklaarde nausea, vermoeidheid, geelzucht, donkere urine, …).
- Bij oudere patiënten: terbinafine en andere orale antimycotica zijn sterke inhibitoren van CYP-isoenzymen en/of P-gp, met risico van interacties (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
- Bij oudere patiënten: behandeling met terbinafine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

11.3. Antiparasitaire middelen

11.3.1. Anthelminthica

Plaatsbepaling

- Ivermectine
  - **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC ()**
    - Behandeling van scabies (schurft) (*zie 15.1.6.*): oraal ivermectine, lokaal ivermectine (offlabel, *zie 15.7.*) en lokaal benzylbenzoaat zijn een alternatief wanneer permethrine crème niet kan gebruikt worden.
  - **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
    - Behandeling van parasitosen: microfilaremie door onder andere *Wuchereria bancrofti*, strongyloidiasis.[75]
    - Ivermectine heeft geen plaats in de behandeling van COVID-19 (*zie Folia april 2023* en Interim Clinical Guidance for adults with confirmed COVID-19 in Belgium (juli 2024, via *Website KCE*).
- Mebendazol
  - Behandeling van rondwormen (nematoden) zoals Ascaris lumbricoides (spoelworm), *Enterobius vermicularis* (syn. oxyuren of aarswormen), *Trichuris trichiura* (zweepworm), en *Ancylostoma duodenale* en *Necator americanus* (mijnwormen)[76 77].
  - Mebendazol is niet werkzaam tegen lintwormen (Taenia), en is in dat geval dus geen therapeutische optie ondanks de vermelding van deze indicatie in de SKP[78 79 80].
- Niclosamide
  - heeft een plaats in de behandeling van darminfecties met lintwormen (cestoden) zoals Taenia saginata (runderlintworm)[78].
- Bepaalde anthelmintica vereist voor behandeling van tropische helminthiasen (echinococcose, schistosomiase, filariasis) zijn niet gecommercialiseerd in België.
- Bij falen van de eerstelijnsbehandeling en bij onvoldoende bekendheid met ziektes van tropische parasieten kan verwezen worden naar een gespecialiseerd centrum (bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ivermectine: microfilaremie door *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdiasis, scabies.
- Mebendazol: gastro-intestinale infecties met rondwormen en lintwormen (maar zie *rubriek "Plaatsbepaling"* i.v.m. lintwormen).
- Niclosamide: darminfecties met lintwormen, onder andere van het Taenia-genus.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, vermoeidheid, hypereosinofilie en leverfunctiestoornissen.
- Zeer zeldzaam: encefalitis, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnsonsyndroom.
- Ivermectine: voorbijgaande toename van de jeuk bij scabies.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van ivermectine oraal tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- De voorzorgen van gebruik van de anthelminthica zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- De indicaties van de anthelminthica zijn bij oudere patiënten dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). Voor de aanpak van scabies, *zie ook 15.1.6.*
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (ivermectine, mebendazol, niclosa-mide) betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg* **.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Ivermectine: in geval van scabies adviseren sommige richtlijnen, waaronder BAPCOC een tweede dosis op dag 8 (*zie Folia juli 2025*). Volgens de SKP is een tweede dosis alleen nodig als er nieuwe laesies verschijnen of als het parasitologisch onderzoek positief is.
- Ivermectine: voor kinderen onder de zes jaar moeten de tabletten fijn gemaald worden. Vermijd voedsel gedurende 2 uur voor of na de toediening.
- Mebendazol: bij infestatie met oxyuren (*Enterobius vermicularis*) vernietigt de medicatie niet de eieren buiten het lichaam, bv. onder de nagels; na 2 weken dient dan ook nogmaals 100 mg mebendazol gegeven te worden. Bij recidiverende infestatie worden ook personen uit de onmiddellijke omgeving behandeld.
- Niclosamide: tijdens de behandeling dient alcohol te worden vermeden (risico van gastro-intestinale ongewenste effecten door verhoogde resorptie). De tabletten oplossen in water of kauwen.
- Voor een snelle, niet-gesegmenteerde eliminatie van de wormen kan 2 uur na inname van de tabletten een laxeermiddel worden gebruikt.
- Bij chronische obstipatie dient eerst doeltreffend defecatie te gebeuren vooraleer de behandeling met niclosamide te starten; ook in de dagen na de inname is een regelmatige defaecatie van belang.

11.3.2. Antimalariamiddelen

Plaatsbepaling

- *Plasmodium falciparum* is het meest pathogeen, en is het overheersende Plasmodium species in subsaharisch Afrika. Resistentie van *Plasmodium falciparum* tegen meerdere antimalariamiddelen neemt steeds toe. Chemoprofylaxe reduceert zeer sterk het risico van malaria door *P. falciparum*, ook van de ernstige vormen, maar biedt geen volledige bescherming[81] .
- Aanvallen van malaria door *P. vivax, P. ovale en P. malariae* verlopen meestal minder ernstig. De medicamenteuze profylaxe is voornamelijk gericht op *P. falciparum*. Er is wel bescherming tegen de primaire aanvallen van de verschillende species, maar niet tegen de vorming van de slapende levervormen (hypnozoïeten) van *P. vivax* en *P. ovale*[82] .
- Infectie met *Plasmodium knowlesi* (Zuidoost-Azië) kan (zelden) zeer ernstig verlopen; malaria door dit species is bij reizigers zeer zeldzaam. Men neemt aan dat chemoprofylaxe beschermt tegen malaria door *P. knowlesi*, maar dit is weinig bestudeerd.
- **Bij koorts na terugkeer uit een risicogebied** (tot 3 maanden erna) moet men denken aan malaria[83] (ook wanneer profylaxe werd toegepast), en wordt zo snel mogelijk een malariatest aangeraden[84] .
- Hier worden enkel de grote lijnen van preventie en behandeling van malaria gegeven. Een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, kan informatie verstrekken over de dosering van de behandeling. We verwijzen naar de referentietool voor reisgeneeskunde van het Instituut voor Tropische Geneeskunde: *Wanda voor artsen* > *Malaria* en *wanda voor artsen* > *Malaria tablets*.

11.3.2.1. Preventie van malaria

Plaatsbepaling

- *Zie 11.3.2.* en *Wanda voor artsen Malaria*.
- Preventie bestaat steeds uit maatregelen om contact met de anophelesmug te verminderen of te vermijden (bedekkende kleren, muskietennet, repellent na zonsondergang; i.v.m. repellents, *zie Folia mei 2019*).
- De beslissing om, ter preventie van malaria, al dan niet ook chemoprofylaxe te starten en de keuze van het geneesmiddel gebeuren op maat van de individuele reiziger (al dan niet risicofactoren voor malariacomplicaties; al dan niet risicovolle reisomstandigheden), en vanzelfsprekend rekening houdend met factoren zoals het land en de streek van bestemming [zie *Wanda voor artsen Countries*][82] .
- Doxycycline (*zie 11.1.3.*), de associatie atovaquon + proguanil en mefloquine hebben de preventie van malaria als indicatie in de SKP. Doxycycline heeft als voordeel de lagere kost dan andere preventieve middelen en het is een optie bij last-minute reizen, maar het heeft als nadeel dat het tot 4 weken na terugkeer moet voortgezet worden, het risico van fotodermatose en de voorzorgen in verband met zwangerschap (zie *Wanda voor artsen* > *Malaria tablets: doxycycline*). Atovaquon + proguanil is duurder (nadeel bij langdurige reizen) maar het wordt goed verdragen en het is ook een optie bij last-minute reizen (zie *Wanda voor artsen* > *Malaria tablets: atovaquone + proguanil*). Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten.[85] In *Tabel 11b. in 11.3.2.1.* worden voor de verschillende geneesmiddelen gebruikt ter preventie van malaria de dosering en behandelingsduur gegeven. Zie ook *Wanda voor artsen* > *malaria tablets*.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie Folia mei 2019*
- Chemoprofylaxe bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, verdient bijzondere aandacht. Voor extra informatie moet men zich wenden tot het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.
- Zwangerschap
  - Atovaquon + proguanil: het gebruik van de combinatie atovaquon + proguanil is toegestaan tijdens de zwangerschap. Eerste trimester: er zijn geen aanwijzingen voor aangeboren afwijkingen of andere ongewenste effecten bij het kind. De beschikbare gegevens over het tweede en derde trimester zijn zeer beperkt, maar wijzen niet op ongewenste effecten bij het kind.
  - **Doxycycline is gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap**; gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is alleen aanvaardbaarbij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief.
  - Mefloquine: het gebruik van mefloquine is mogelijk tijdens de zwangerschap. De vele beschikbare gegevens tonen geen aanwijzingen voor aangeboren afwijkingen of andere ongewenste effecten bij het kind.
- Borstvoeding
  - Gebruik door de moeder van medicamenteuze malariaprofylaxe geeft geen bescherming bij het borstgevoede kind.
  - Atovaquon + proguanil: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van het gebruik van de combinatie atovaquon/proguanil tijdens de borstvoeding (geen of weinig informatie beschikbaar).
  - Doxycycline kan gedurende korte tijd worden overwogen (d.w.z. < 3 weken), indien noodzakelijk.
  - Mefloquine: het gebruik van mefloquine is mogelijk tijdens de borstvoeding. De overgang naar de moedermelk is gering en er zijn geen aanwijzingen voor toxiciteit bij de zuigeling gemeld, maar het biedt geen bescherming tegen malaria aan het kind.

Tabel 11b. Geneesmiddelen voor de preventie van malaria[a]

	Behandelingsduur	Volwassene	Kind
Vaste combinatie atovaquon + proguanil	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 1 week na verlaten van het malariagebied[b]	1 tablet **per dag** (tijdens de maaltijd)	**per dag** (tijdens de maaltijd): • < 5 kg: niet aanbevolen • 5-7 kg: ½ tabl. Junior • 8-10 kg: ¾ tabl. Junior • 11-20 kg: ¼ tabl. voor volwassene of 1 tabl. Junior • 21-30 kg: ½ tabl. voor volwassene of 2 tabl. Junior • 31-40 kg: ¾ tabl. voor volwassene of 3 tabl. Junior • > 40 kg: 1 tabl. voor volwassene
Doxycycline	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 4 weken na verlaten van het malariagebied	100 mg **per dag** in één dosis (**gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap; gebruik in 1ste trimester enkel bij dwingende reden**)	• < 8 jaar: gecontra-indiceerd • ⩾ 8 jaar: 2 mg/kg (max. 100 mg) **per dag** in één dosis • kind > 45 kg: 100 mg **per dag** in één dosis
Mefloquine[c,d]	vanaf 2 tot 4 weken vóór aankomst tot 4 weken na verlaten van het malariagebied[e]	250 mg **per week** in één dosis	5 mg/kg (max. 250 mg) **per week** in één dosis (magistraal te bereiden op basis van de specialiteit Lariam® of delen van tablet: • < 5 kg: niet aanbevolen • 5-20 kg: 1/4 tablet; • 21-30 kg:1/2 tablet; • 31-45 kg: 3/4 tablet; • > 45 kg:1 tablet.

[a]Voor de Malaria – wereldkaart 2025, zie *Wanda voor artsen (Malaria – world map)*

[b] Indien atovaquon + proguanil pas gestart werd tijdens het verblijf in het malariagebied of indien de inname onderbroken werd, dient het verder genomen te worden tot 4 weken (en dus niet 7 dagen) na verlaten van het malariagebied.

[c]Belangrijke resistentie in sommige streken van Zuid-Oost Azië.

[d] In verband met ongewenste effecten is het sinds 2014 is het verplicht een "*waarschuwingskaart voor de patiënt*" te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze waarschuwingskaart staan ook de contactgegevens van de arts in geval van ongewenste effecten.

[e] Deze aanbeveling heeft als doel de ongewenste effecten van mefloquine te detecteren en adequate plasmaconcentraties te bereiken. Indien 2 tot 4 weken niet meer mogelijk is, dient toch zo snel mogelijk gestart te worden; bij reizigers die eerder al zonder problemen mefloquine gebruikt hebben, kan desnoods een versneld schema gebruikt worden: 1 tablet mefloquine per dag gedurende de 3 dagen vóór vertrek, en nadien 1 tablet per week.

11.3.2.1.1. Associatie atovaquon + proguanil

Plaatsbepaling

- *Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.*
- Atovaquon + proguanil kan overal als chemoprofylaxe gebruikt worden, ook in streken met resistentie tegen chloroquine of mefloquine[82].

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Rash, haaruitval en mondulceraties: zelden.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.3.2.1.*
- Zwangerschap
  - Het gebruik van de combinatie atovaquon + proguanil is toegestaan tijdens de zwangerschap. Eerste trimester: er zijn geen aanwijzingen voor aangeboren afwijkingen of andere ongewenste effecten bij het kind. De beschikbare gegevens over het tweede en derde trimester zijn zeer beperkt, maar wijzen niet op ongewenste effecten bij het kind.
- Borstvoeding
  - Eer zijn geen gegevens met de associatie atovaquon + proguanil; volgens sommige bronnen is de associatie enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind 5 kg of meer weegt.

Interacties

- Proguanil is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Toediening en posologie

- Atovaquon + proguanil moet samen met voedsel of een melkdrank worden ingenomen voor een goede resorptie.

11.3.2.1.2. Mefloquine

Plaatsbepaling

- *Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.*
- Mefloquine heeft preventie van malaria als indicatie in de SKP, maar wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten[85]. Er zijn streken met belangrijke resistentie, o.a. in Zuid-Oost Azië [*Zie wanda voor artsen Malaria*].

Contra-indicaties

- Epilepsie, psychische stoornissen of antecedenten van depressie, angststoornis of psychose.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, hartkloppingen, hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen.
- Psychische stoornissen (slapeloosheid, nachtmerries, angst, gaande tot verwardheid en hallucinaties). Om deze te detecteren is het aangeraden, zeker bij een eerste gebruik, de inname van mefloquine minstens 2, bij voorkeur 3 weken vóór het vertrek te starten.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - *Zie 11.3.2.1.*
  - De gegevens over gebruik van mefloquinetijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van mefloquine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - *Zie 11.3.2.1.*
  - Het gebruik van mefloquine is mogelijk tijdens de borstvoeding. De overgang naar de moedermelk is gering en er zijn geen aanwijzingen voor toxiciteit bij de zuigeling gemeld, maar het biedt geen bescherming tegen malaria aan het kind.

Interacties

- Mefloquine is een substraat van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig gebruiken in geval van hartritmestoornissen.
- Sinds 2014 is het verplicht een *"waarschuwingskaart voor de patiënt"* te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze *waarschuwingskaart* staan ook de contactgegevens van de behandelende arts in geval van ongewenste effecten.

11.3.2.1.3. Doxycycline

Plaatsbepaling

- *Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.*
- Doxycycline heeft chemoprofylaxe als indicatie in de SKP. Op wanda.be wordt een plaats voorzien voor doxycycline als chemoprofylaxe[86] . Voor langere reizen is doxycycline goedkoper dan de alternatieven (atovaquon+proguanil en mefloquine) maar men moet rekening houden met de mogelijkheid van fototoxiciteit. De specialiteiten van doxycycline worden vermeld in *11.1.3.*

Contra-indicaties

- **Tweede en derde trimester van de zwangerschap.**

Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.3.* (o.a. fototoxiciteit).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap

- *Zie 11.3.2.1.*
- **Doxycycline is gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap**; gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is alleen aanvaardbaarbij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief.

- Borstvoeding
  - *Zie 11.3.2.1.*
  - Doxycycline kan gedurende korte tijd worden overwogen (d.w.z. < 3 weken), indien noodzakelijk.

Posologie

- *Zie Tabel 11b. in 11.3.2.1.*

11.3.2.2. Behandeling van malaria

Plaatsbepaling

- *Zie ook 11.3.2.*. Voor een behandeling van malaria is advies van een gespecialiseerde dienst noodzakelijk, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.
- Voor de behandeling van malaria komen de associaties artemether + lumefantrine of atovaquon + proguanil (*zie 11.3.2.1.1.*) of kinine (nooit in monotherapie) in aanmerking[87] . Mefloquine wordt omwille van de veelvuldige ongewenste effecten en omwille van toenemende resistentie van *Plasmodium falciparum* enkel gebruikt bij de behandeling van malaria als andere opties niet beschikbaar zijn[87] .
- De vaste associatie artemether + lumefantrine is een sterk onderbouwde therapie bij niet-gecompliceerde malaria door *Plasmodium falciparum* en andere Plasmodium species[88] . Deze associatie is niet geschikt voor preventie van malaria[86] . De associatie atovaquon + proguanil is een goed alternatief indien het bovenvermelde geneesmiddel niet beschikbaar is of gecontra-indiceerd[88] .
- De behandeling van ernstige malaria is een urgentie en moet in hospitaalmilieu gebeuren.

Contra-indicaties

- *Zie 11.3.2.1.*
- Artemether + lumefantrine en piperaquine + artenimol (syn. dihydroartemisinine): risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- *Zie 11.3.2.1.*
- Artemisininederivaten: gastro-intestinale en neurologische stoornissen.
- **De associatie artemether + lumefantrine: verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - *Zie 11.3.2.1.*
  - Behandeling van malaria bij een zwangere vrouw vraagt dringende ziekenhuisopname en advies van een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, is noodzakelijk.
- Borstvoeding
  - *Zie 11.3.2.1.*
  - Advies van een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, is noodzakelijk.

Interacties

- De associaties artemeter + lumefantrine en piperaquine + artenimol (syn. dihydroartemisinine): verhoogd

risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Artemether is een substraat van CYP2B6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

11.3.3. Nitro-imidazoolderivaten

Het gaat om metronidazol en ornidazol.
Voor metronidazol voor vaginale toepassing, *zie 6.1.2.*
Voor metronidazol voor dermatologisch gebruik, *zie 15.7.*
Voor de vaste associatie metronidazol + bismut + tetracycline voor eradicatie van H. pylori, *zie 3.1.3.*

Plaatsbepaling

- Metronidazol en ornidazol worden vooral gebruikt als antiprotozoair middel tegen *Giardia intestinalis* (*lamblia*)[89 89] en tegen *Trichomonas vaginalis* (waarbij ook de partner moet behandeld worden[90]) (BAPCOC).
- Metronidazol is bij bacteriële vaginose actief tegen *Gardnerella vaginalis* (*zie 6.1.2.*).
- Metronidazol en ornidazol worden ook gebruikt als antiprotozoaire middelen tegen *Entamoeba histolytica* (korte behandeling bij amoebendysenterie, langere behandeling bij amoebenabces in de lever, steeds gevolgd door een behandeling met het contactamoebicide paromomycine, *zie 11.1.9.*)[91] .
- Metronidazol en ornidazol zijn ook actief tegen strikt anaerobe kiemen (inclusief *Bacteroides fragilis*) en de intraveneuze vorm heeft infecties waarbij anaeroben (kunnen) voorkomen als indicatie in de SKP.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader metronidazol)
    - Empirische behandeling van *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline + metronidazol.
    - Etiologische behandeling van PID door chlamydia en etiologische behandeling (of bij sterk vermoeden) van PID door gonokokken: metronidazol, steeds in combinatie met andere antibiotica.
    - Acute vulvovaginitis: bacteriële vaginose: metronidazol per os is één van de opties (*zie 6.1.2.*).
    - Acute vulvovaginitis door *Trichomonals vaginalis* (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): metronidazol per os.
  - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: metronidazol maakt deel uit van de therapeutische schemata (*zie 3.1.*).
  - Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij volwassenen met IgE-gemedieerde penicillineallergie indien antibiotica aangewezen zijn (*zie 11.1.1.1.3.*): metronidazol, in combinatie met doxycycline.
  - Diverticulitis: bij volwasssenen met -penicillineallergie indien antibiotica aangewezen zijn: metronidazol in combinatie met ciprofloxacine.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Metronidazol oraal wordt soms gebruikt voor de behandeling van de minder ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile*, onder andere bij niet-gehospitaliseerde patiënten zoals in woonzorgcentra. De kans op genezing is waarschijnlijk lager dan met vancomycine (*zie 11.1.10.*)[66 92] . Vancomycine peroraal (*zie 11.1.10.*) en fidaxomycine (*zie 11.1.11.5.*) worden gebruikt bij ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Metronidazol: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Ornidazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

- Borstvoeding
  - De beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- De aanpak van bacteriële vaginose is bij oudere patiënten dezelfde als bij jongere patiënten (*zie ook 6.1.2.*).
- De antibacteriële behandeling van eradicatie van *Helicobacter pylori* is bij oudere patiënten dezelfde als bij jongere patiënten (*zie ook 3.1.*).
- Oudere volwassenen (⩾65 jaar) lopen een hoger risico op infecties met *Clostridioides difficile*, maar de aanpak is dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). Metronidazol oraal wordt soms gebruikt voor de behandeling van de minder ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door Clostridioides difficile, onder andere bij niet-gehospitaliseerde patiënten zoals in woonzorgcentra.
- Het symbool 80+ ter hoogte van metronidazol betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Ongewenste effecten

- Nausea, hoofdpijn, duizeligheid.
- Metaalsmaak.
- Pseudomembraneuze colitis: zeer zelden.
- Perifere neuropathie na langdurig gebruik: zelden.
- Draaiduizeligheid, loopstoornissen, verwardheid, donkere gedachten, encefalopathie (zelden tot zeer zelden).
- Leverstoornissen (zeer zelden).

Interacties

- Disulfiramreactie bij associëren met alcohol. Voorzichtigheidshalve moet alcoholgebruik worden vermeden tijdens de behandeling met metronidazol en minstens de dag na het stopzetten van de behandeling.
- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

11.3.4. Atovaquon en pentamidine

Het gaat om atovaquon en pentamidine.
Voor de vaste associatie atovaquon + proguanil, *zie 11.3.2.1.1.*

Plaatsbepaling

- Atovaquon en pentamidine worden gebruikt bij de preventie (pentamidine in aerosol) en de behandeling (atovaquon oraal en pentamidine intraveneus of intramusculair) van pneumonie door *Pneumocystis jiroveci* (vroeger *Pneumocystis carinii*) in geval van resistentie tegen of contra-indicatie voor co-trimoxazol[93 94].
- Atovaquon in associatie met proguanil wordt gebruikt in de preventie en behandeling van malaria (*zie 11.3.2.*).
- Atovaquon wordt soms gebruikt bij encefalitis door *Toxoplasma gondii* bij HIV-patiënten (offlabel)[95].
- Pentamidine wordt gebruikt bij sommige vormen van slaapziekte (SKP) en leishmaniase (offlabel)[96].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Atovaquon: acute behandeling van lichte tot matige vormen van Pneumocystis-pneumonie.
- Pentamidine: acute behandeling van Pneumocystis-pneumonie.

Contra-indicaties

- Pentamidine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Atovaquon: nausea en rash.
- **Pentamidine: verlenging van het QT-interval met risico van** *torsades de pointes* (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*), pancreatitis, hyperglykemie en hypoglykemie, niertoxiciteit, hypocalciëmie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Atovaquon en pentamidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Pentamidine:
  - Verhoogd risico van hypocalciëmie bij associëren met foscarnet.
  - Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
  - Pentamidine is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

11.3.5. Pyrimethamine

Plaatsbepaling

- Pyrimethamine wordt, geassocieerd aan een sulfamide, gebruikt voor de behandeling van symptomatische toxoplasmose (SKP), ook tijdens de zwangerschap (> 18 weken) [37] . Toediening van folinezuur 10-20 mg per dag tijdens de behandeling wordt aanbevolen om het risico van beenmergdepressie te verminderen[97 37] ; foliumzuur vermindert dit risico niet.
- Pyrimethamine heeft geen plaats meer bij de preventie van malaria[82] .

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Er zijn onvoldoende studies naar de veiligheid van het gebruik van pyrimethamine tijdens de zwangerschap. Volgens de SKP is gebruik tijdens het 1e trimester gecontra-indiceerd. De ruime ervaring in de praktijk laat tot nu toe geen negatieve effecten zien. Pyrimethamine is een foliumzuurantagonist en moet steeds gecombineerd worden met folinezuur (zie plaatsbepaling).
- Borstvoeding
  - Deze producten mogen tijdens de borstvoeding alleen in geselecteerde gevallen worden gebruikt.Tot nu toe zijn er geen nadelige effecten in zuigelingen gemeld, maar de ervaring is beperkt. Als het strikt noodzakelijk is, kan het gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Pyrimethamine is een foliumzuurantagonist en moet steeds gecombineerd worden met folinezuur (zie plaatsbepaling).

Ongewenste effecten

- Beenmergdepressie.

11.4. Antivirale middelen

11.4.1. Middelen tegen herpesvirussen

Het gaat om aciclovir en diens prodrug valaciclovir, en foscarnet.
Voor aciclovir voor dermatologisch en oftalmologisch gebruikt, *zie 15.1.4. en 16.1.4.*
Voor de topische middelen penciclovir en docosanol, *zie 15.1.4.*

Plaatsbepaling

- Aciclovir en diens prodrug valaciclovir zijn actief tegen herpes-simplexvirussen types I en II, en tegen het varicella-zostervirus. Ze hebben bij de behandeling van aandoeningen door deze virussen, dezelfde doeltreffendheid; de biologische beschikbaarheid van valaciclovir is beter.
- **Varicella**
  - Aciclovir en valaciclovir worden enkel gebruikt bij hoog risico van complicaties (encefalitis, pneumonie), in het bijzonder bij immuungedeprimeerde personen[98].
- **Herpes zoster (zona)**
  - Aciclovir en valaciclovir hebben geen effect op de pijn tijdens de eruptiefase, ook niet bij toediening binnen de 72 uur na het verschijnen van de eerste huidletsels. Toediening binnen de 72 uur heeft wel een beperkt effect op de pijn in de eerste weken na het verdwijnen van de huidletsels, en misschien op de duur van de postherpetische neuralgie[99] [100] [101] [102]. Antivirale behandeling wordt vooral aangeraden bij patiënten boven 50 jaar. Bij immuungedeprimeerde patiënten worden ze sterk aangeraden, met eventueel gebruik van intraveneus aciclovir[103] [104]. Bij *zona ophtalmica* is systemische behandeling essentieel.[103] [105]
  - Vaccinatie tegen zona kan overwogen worden bij patiënten met immuundepressie en patiënten voorafgaand aan een immuunsuppressieve behandeling. Bescherming tegen postherpetische neuralgie (PHN, frequenter en meer invaliderend met toenemende leeftijd) is het belangrijkste doel van vaccinatie tegen zona. Echter, de ervaring in deze populaties is nog beperkt, en robuuste gegevens over concrete winst in het voorkomen van ernstige vormen van zona ontbreken nog [*zie 12.1.1.10.*] en *het KCE rapport*.
- **Herpes simplex**
  - Antivirale middelen (acicivlor, valaciclovir) eradiceren het virus niet, zodat later reactivatie kan optreden.
  - **Labiale herpes:**
    - Systemische behandeling met aciclovir of valaciclovir op het ogenblik van een opstoot, zelfs wanneer zeer vroeg gestart, heeft slechts een beperkt effect[104]. Er is nagenoeg geen verschil in effect tussen lokale (*zie 15.1.4.*) of orale behandeling[104].
    - Chronische preventieve behandeling heeft een zeer beperkte plaats, met enkel voor de orale behandeling een beperkt effect, en geen bewijs van effect voor de lokale behandeling. Vooral bij immuungedeprimeerden is er een indicatie[104].
  - **Genitale herpes**
    - De indicaties voor een systemische behandeling met aciclovir of valaciclovir bij herpes genitalis zijn een primo-infectie en hinderlijke recidieven[104].
    - Behandeling op het ogenblik van een opstoot, zelfs wanneer zeer vroeg gestart, vermindert de duur en de ernst van de klachten en beperkt de virusuitscheiding, maar het effect is beperkt[104].
    - Bij ernstige, recidiverende genitale herpes kan geopteerd worden voor een chronische preventieve behandeling per os[104].
    - Er is geen plaats voor lokale behandeling vanwege gebrek aan bewijs van werkzaamheid[106].
- **Cytomegalovirus(CMV)-infecties (***zie 11.4.6.***)**:
  - Foscarnet heeft naast ernstige herpes simplex infecties ook CMV infecties als indicatie in de SKP; het wordt, gezien zijn toxiciteit, voorbehouden voor de behandeling van ernstige

cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting)[107].
    - Valaciclovir heeft als indicatie de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte na transplantatie van een vast orgaan bij volwassenen en adolescenten. Daarnaast wordt valaciclovir op basis van studies offlabel gebruikt bij zwangere vrouwen met een primaire CMV-infectie (*zie 11.4.6.*).
    - Ganciclovir en valganciclovir (*zie 11.4.6.*) hebben in de SKP de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting) bij immuungedeprimeerde patiënten als indicatie. Ganciclovir en valganciclovir worden ook op basis van klinische studies offlabel gebruikt bij neonaten met een congenitale CMV-infectie.[107]
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (*11.5.*)**
    - Varicella: antivirale behandeling is zelden aangewezen.
    - Herpes zoster (zona): valaciclovir oraal of aciclovir oraal: zeker bij immuungedeprimeerde patiënten en bij zona ophtalmica.
    - Herpes simplex
        - Herpes labialis:
            - Behandeling: de plaats van antivirale middelen is beperkt. Lokale behandeling (keuze voor aciclovir, *zie 15.1.4.*) heeft de voorkeur boven orale behandeling (keuze voor valaciclovir).
            - Preventie van recidieven: enkel te overwegen bij immuungedeprimeerde patiënten of patiënten met heel frequente en heftige recidieven. Keuze voor valaciclovir oraal.
        - Herpes genitalis: keuze voor valaciclovir oraal of aciclovir oraal.
            - Behandeling: steeds te starten bij primo-infectie, en te overwegen, in functie van de ernst van de klachten, bij recidieven.
            - Preventie van recidieven: bij zeer frequente recidieven (minstens 6 per jaar) kan geopteerd worden voor een langdurige profylactische behandeling (enkel aciclovir wordt hiervoor terugbetaald, en dit vanaf 6 recidieven per jaar).
            - Bij zwangere vrouwen en immuungedeprimeerde patiënten is gespecialiseerd overleg noodzakelijk.

Ongewenste effecten

- Aciclovir en valaciclovir
    - Gastro-intestinale stoornissen.
    - Centrale effecten (hoofdpijn, verwardheid, convulsies…).
    - Verslechtering van de nierfunctie, vooral bij reeds verminderde nierfunctie, in geval van dehydratie, bij gebruik van hoge doses of bij snelle injectie.
    - Bij intraveneuze toediening: reacties ter hoogte van de injectieplaats die bij extravasatie ernstig kunnen zijn.
- Foscarnet: ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen; foscarnet: ook acute hypocalciëmie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
    - Herpesinfecties, waaronder infecties met het cytomegalovirus (CMV), tijdens de zwangerschap kunnen (ernstige) nadelige gevolgen hebben voor het kind. De risico-batenverhouding van de behandeling moet afgewogen worden tegen het risico van de infectie.
    - Aciclovir: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
    - Foscarnet: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
    - Valaciclovir: Er is minder ervaring met valaciclovir dan met aciclovir. Daarom heeft behandeling met aciclovir tijdens de zwangerschap de voorkeur.

- Borstvoeding
  - Aciclovir en valaciclovir: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Foscarnet: borstvoeding tijdens behandeling wordt afgeraden; indien borstvoeding, bij het borstgevoede kind alert zijn voor de potentieel ernstige ongewenste effecten van het product.

Oudere patiënten

- De voorzorgen van gebruik van de geneesmiddelen tegen herpesvirussen zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patient nog belangrijker.
  - Het gaat om het risico van verslechtering van de nierfunctie.
  - Behandeling met de antivirale middelen uit deze klasse vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (*zie Inl. 6.1.2.*).
- De antivirale behandeling bij herpes zoster, met inbegrip van zona ophtalmica, is dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van valaciclovir betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Brivudine: versterkte toxiciteit van pyrimidine-analogen zoals fluorouracil, **gaande tot fatale reacties**.
- Foscarnet: verhoogd risico van hypocalciëmie bij associëren met pentamidine.

Bijzondere voorzorgen

- Aciclovir en valaciclovir: omwille van het risico van verslechtering van de nierfunctie, voorzichtig gebruiken en dosis verlagen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Ouderen en patiënten met reeds verminderde nierfunctie opvolgen voor neurologische ongewenste effecten. Letten op voldoende hydratatie bij toediening van hoge doses en bij parenterale toediening.

11.4.2. Middelen tegen influenza

Plaatsbepaling

- Oseltamivir is een inhibitor van het neuraminidase, een glyocoproteïne op het oppervlak van influenza A- en B-virussen, waardoor het vrijkomen van virusdeeltjes uit geïnfecteerde cellen wordt geremd.
- Oseltamivir heeft een heel beperkte plaats in de aanpak van influenza en vervangt in geen geval de jaarlijkse influenzavaccinatie bij risicopatiënten (*zie 12.1.1.5.*) (*zie BAPCOC 2022: 11.5.2.9.*). Opvolging van het resistentierisico is belangrijk.
- **Behandeling van influenza:** oseltamivir verkort de duur van de influenzasymptomen met hooguit 1 dag, en dit bij patiënten die binnen de 48 uur na optreden van de symptomen behandeld worden[108] . Dit voordeel moet afgewogen worden tegen de mogelijke ongewenste effecten. Er is voor oseltamivir geen bewijs van gunstig effect op ernstige influenzacomplicaties zoals pneumonie, hospitalisatie of overlijden[109 108] .
- **Preventie van influenza na blootstelling ("post-expositie profylaxe"):** volgens de BAPCOC gids kan dit echter overwogen worden bij patiënten met een zeer hoog risico op ernstig verloop.
- **Preventie van influenza bij verwachte blootstelling ("pre-expositie profylaxe"):** de Belgische richtlijn "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (*WOREL*) ziet geen plaats voor pre-expositie profylaxe met oseltamivir [*zie ook Folia augustus 2019*]. Om profylactisch actief te zijn[110] , moet oseltamivir gedurende heel de epidemische periode genomen worden, met risico van ongewenste effecten. Daarenboven heeft dit zijn kostprijs en zal dit langdurige gebruik resistentieontwikkeling mogelijk maken.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (***11.5.***)**
  - Influenza: antivirale behandeling is zelden aangewezen. Antivirale middelen hebben in regel bij

kinderen en volwassenen geen klinisch relevant effect op het voorkomen van complicaties, noch op de duur en de ernst van de klachten. Voor specifieke subpopulaties met een zeer hoog risico op een ernstig beloop kan behandeling of postexpositieprofylaxe overwogen worden als de patiënt contact opneemt kort na het ontstaan van symptomen of kort na contact met een geïnfecteerd persoon. Daarbij moeten de mogelijke voordelen steeds worden afgewogen tegen de bijwerkingen en de kostprijs.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Oseltamivir:
  - behandeling van influenza A- en B-infectie (elke leeftijd);
  - preventie van influenza-infectie na blootstelling ("post-expositie profylaxe", vanaf de leeftijd van 1 jaar);
  - preventie van infectie bij verwachte blootstelling ("pre-expositie profylaxe", vanaf de leeftijd van 1 jaar).

Ongewenste effecten

- Vaak: nausea, diarree, bronchitis, hoofdpijn.
- Abdominale pijn, slapeloosheid, duizeligheid; zelden rash en allergische reacties; vooral bij jongeren zijn neuropsychiatrische effecten (bv. convulsies, verwardheid, agitatie, hallucinatie) gerapporteerd.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - De gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Voorzorgsmaatregelen voor gebruik zijn dezelfde als voor jongere mensen.

Interacties

- Oseltamivir is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

11.4.3. Middelen tegen RSV

Plaatsbepaling

- Palivizumab en nirsevimab zijn gehumaniseerde monoklonale antilichamen gericht tegen respiratoir syncytieel virus (RSV).
- **Nirsevimab**
  - **Nirsevimab** wordt gebruikt ter preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen. Bij hoogrisicokinderen (bv. immuungecompromitteerde kinderen, kinderen met aangeboren luchtwegafwijkingen) kan nirsevimab ook tijdens hun tweede RSV-seizoen worden toegediend . Per seizoen wordt slechts één toediening aanbevolen. (SKP).
  - Gerandomiseerde studies bij gezonde kinderen tonen dat nirsevimab werkzaam is bij zowel premature als aterme zuigelingen ter preventie van een RSV-gerelateerde lage-luchtweginfectie (bescherming van 75%, NNT van 19) en tegen RSV-gerelateerde hospitalisatie (bescherming van 79%, NNT van 47). *Zie Folia augustus 2024*.

- Bij de hoogrisicokinderen zijn de farmacokinetische eigenschappen en het veiligheidsprofiel van nirsevimab vergelijkbaar met deze bij gezonde kinderen, maar gegevens over klinische werkzaamheid zijn zeer schaars. De impact van sneller dalende plasmaconcentraties bij bepaalde immuungecompromitteerde kinderen wordt opgevolgd door het EMA. [*Zie Folia september 2025*].
- De werkzaamheid van nirsevimab en palivizumab is niet direct vergeleken.

- **Palivizumab**
  - **Palivizumab** wordt gebruikt ter preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus, en dit bij prematuren en bij kinderen jonger dan 2 jaar met hoog risico (chronische zuurstofnood, ernstige congenitale hartaandoeningen[111], en dit gedurende de verwachte periode van RSV-risico (eerste dosis best vóór het begin van het RSV-seizoen (SKP), dan maandelijks; maximum 5 doses).
- Er zijn twee strategieën voor de bescherming van de zuigeling tegen RSV: vaccinatie met het RSV-vaccin Abrysvo® van vrouwen die naar verwachting zullen bevallen tussen begin september en eind maart (*zie 12.1.1.18.*) of toediening van nirsevimab aan de jonge zuigeling. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt in haar Advies (9760) aan dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën (zie rubriek "Advies van de Hoge Gezondheidsraad").

Advies Hoge Gezondheidsraad

- In verband met **bescherming tegen RSV van de jonge zuigeling** zijn er twee preventieve strategieën:
  - vaccinatie met het RSV-vaccin Abrysvo® van vrouwen die naar verwachting zullen bevallen tussen begin september en eind maart (*zie 12.1.1.18.*).
  - toediening van nirsevimab aan de jonge zuigeling.
- De Hoge Gezondheidsraad beveelt in haar *Advies (9760, 2023)* aan dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. In sommige specifieke gevallen (bv. bij de hoogrisicokinderen) kan er toch voor worden gekozen om nirsevimab toe te dienen aan kinderen van gevaccineerde moeders. De HGR beveelt ook aan om bij de hoogrisicokinderen palivizumab te vervangen door nirsevimab. Enkel bij de kinderen met blijvend hoog risico op ernstige RSV-ziekte kan nirsevimab ook worden toegediend in de aanloop van hun tweede RSV-seizoen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nirsevimab:
  - preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus
    - bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen, en
    - bij kinderen tot 24 maanden oud die een blijvend hoog risico hebben op ernstige RSV-ziekte **ook** tijdens hun tweede RSV-seizoen
- Palivizumab:
  - preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus bij hoogrisicokinderen jonger dan 2 jaar

Ongewenste effecten

- Nausea, diarree, bronchitis en hoofdpijn: frequent.
- Nirsevimab: soms: huiduitslag, koorts en reacties ter hoogte van de injectieplaats; overgevoeligheidsreacties (frequentie onbekend).
- Palivizumab: koorts, reacties ter hoogte van de injectieplaats, nervositeit, rash; zelden: allergische reacties.

Interacties

- Geen bekend.

11.4.4. Middelen tegen retrovirussen (HIV)

Het gaat om reverse-transcriptaseremmers (nucleoside-analogen, nucleotide-analogen en non-nucleoside-

analogen), protease-inhibitoren, entry-inhibitoren, integrase-inhibitoren, hechtingsremmers en selectieve HIV-capsideremmers.

Plaatsbepaling

- **Behandeling van HIV-infectie**
  - Gezien bij monotherapie resistentie van het HIV-virus snel optreedt, worden deze middelen altijd in associatie gestart. Strikte therapietrouw is noodzakelijk om resistentie-ontwikkeling te beperken[112].
  - De standaardbehandeling bestaat uit drie antiretrovirale middelen, meestal twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers gecombineerd met een integrase-inhiitor, of soms een protease-inhibitor of een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (cART: combination AntiRetroviral Therapy). Specifieke tweecomponenten-regimes (bitherapie) zoals dolutegravir/lamivudine zijn eveneens goedgekeurd als aanvangsbehandeling bij sommige patiënten.[113] Bij resistentie dient de optimale combinatie van meerdere actieve middelen gezocht te worden[112]. Adequate behandeling resulteert in onderdrukking van de virusreplicatie, herstel van de immuniteit, sterke vermindering van opportunistische infecties, een sterk verbeterde levensverwachting en sterke vermindering van de transmissie. Er is echter geen eradicatie van het virus[114 11].
  - Combinaties van antivirale middelen die één inname per dag mogelijk maken, verbeteren de therapietrouw. Er zijn antivirale middelen beschikbaar die als onderhoudsbehandeling om de 2 maanden intramusculair kunnen toegediend worden [*zie Folia oktober 2021*].
- **Preventie van HIV-infectie**
  - Bij personen met een hoog risico van HIV-infectie is preventieve inname van HIV-remmers (met name Truvada®), de zogenaamde “pre-expositie profylaxe (PrEP)” te overwegen, bovenop de andere voorzorgsmaatregelen (condoomgebruik, regelmatig testen op HIV)[115]. Of iemand in aanmerking komt voor terugbetaling van PrEP is afhankelijk van een aantal voorwaarden (zie *site RIZIV*).
- **Accidentele blootstelling aan bloed of lichaamsvocht besmet met het HIV-virus**
  - Profylactische behandeling wordt aanbevolen in geval van accidentele blootstelling aan het HIV-virus (bv. prikaccident, seksueel contact) en wordt aangepast in functie van het besmettingsrisico. Profylactische behandeling moet gestart worden binnen de 72 uur na blootstelling in overleg met een gespecialiseerd centrum[116].
- Een aantal middelen tegen retrovirussen wordt ook gebruikt bij chronische infecties die niet door retrovirussen worden veroorzaakt, zoals chronische hepatitis B (*zie 11.4.5.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Behandeling van zwangere vrouwen besmet met HIV vermindert sterk het risico van besmetting bij de foetus.
  - HIV-positieve zwangere vrouwen moeten behandeld worden door HIV-specialisten in gespecialiseerde centra.
  - Dolutegravir: aanwijzingen van verhoogd risico van neuraalbuisdefecten; gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden.
- Borstvoeding:
  - Bij vrouwen besmet met het HIV-virus, wordt zeker in Westerse landen borstvoeding in principe afgeraden in verband met het risico van transmissie van het HIV-virus, ook als de vrouw wordt behandeld. Bij niet-detecteerbare virale load wordt het risico van transmissie klein geacht.

Interacties

- **Belangrijke interacties zijn beschreven, zowel tussen de antiretrovirale middelen onderling als met andere middelen, o.a. de vitamine K-antagonisten (toename of daling van het effect). Raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk**, zie bv. *www.hiv-druginteractions.org* en *Tabel Ic.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*

11.4.4.1. Reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om de nucleotide reverse-transcriptaseremmers, de nucleoside reverse-transcriptaseremmers en de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

11.4.4.1.1. Nucleotide reverse-transcriptaseremmers

Tenofovir is de enige nucleotide reverse-transcriptaseremmer. Het wordt onder de vorm van de prodrug tenofovirdisoproxil gebruikt bij HIV (steeds in combinatie) en bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). De prodrug tenofoviralafenamide wordt gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (*zie 11.4.6.*) en in sommige vaste HIV-combinatiepreparaten (*zie 11.4.4.7.*): ze worden besproken in *11.4.6.* De vaste HIV-combinatiepreparaten met tenofovirdisoproxil worden vermeld in *11.4.4.1.4.* en *11.4.4.7.*

11.4.4.1.2. Nucleoside reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om abacavir (ABC), didanosine (DDI), emtricitabine (FTC), entecavir, lamivudine (3TC), stavudine (D4T) en zidovudine (AZT). Er zijn geen specialiteiten meer op basis van didanosine en van stavudine.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- Deze middelen worden altijd in associatie gebruikt[112] .
- Lamivudine wordt, behalve bij HIV-infecties, ook (onder een andere specialiteitsnaam) gebruikt bij patiënten met actieve chronische hepatitis B (*zie 11.4.5.*).
- Entecavir wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (*zie 11.4.5.*)

Contra-indicaties

- Abacavir: HLA B5701-dragers.
- Zidovudine: neutropenie, anemie; pasgeborenen met ernstige hyperbilirubinemie of gestegen transaminasen (SKP).

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn.
- Metabole stoornissen (hyperlipidemie, hyperuricemie).
- Hepatotoxiciteit, pancreatitis.
- Hematologische stoornissen (anemie, leukopenie, trombocytopenie).
- Rash.
- Abacavir: ook ernstige overgevoeligheidsreacties zoals DRESS-syndroom (vooral bij dragers van het HLA-B*5701-allel, *zie Folia februari 2009*)). In de SKP wordt aangeraden om alle patiënten te screenen op aanwezigheid van het HLA-B*5701- allel alvorens een behandeling te starten (situatie op 01/10/22).
- Zidovudine: ook melkzuuracidose, lipodystrofie.

Interacties

- Zie *www.hiv-druginteractions.org*
- Emtricitabine is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

11.4.4.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om doravirine, efavirenz, etravirine, nevirapine en rilpivirine.
Rilpivirine is ook beschikbaar in een preparaat voor intramusculaire toediening. Rilpivirine wordt samen met cabotegravir (*zie 11.4.4.4.*) toegediend.

Efavirenz is niet meer beschikbaar sinds juli 2024.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- Deze middelen worden steeds in associatie gebruikt[112].

Contra-indicaties

- Efavirenz, nevirapine en de combinaties die deze middelen bevatten: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Rilpivirine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Centrale effecten: bv. hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, slapeloosheid, nachtmerries en psychotische reacties (vooral met efavirenz).
- Rash die soms ernstig is (syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell).
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hematologische stoornissen.
- Hepatitis, pancreatitis.
- Stoornissen in het lipiden- en koolhydratenmetabolisme.
- Rilpivirine: QT-verlenging met risico van torsades de pointes is niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*

Interacties

- **Met de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers zijn belangrijke interacties beschreven: raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk**, zie bv. *www.hiv-druginteractions.org* en *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*
- Toename of daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Rilpivirine: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Rilpivirine: daling van de plasmaconcentratie bij gelijktijdig gebruik met protonpompinhibitoren (door stijging van de maagpH).
- Doravirine en rilpivirine zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Efavirenz is een substraat van CYP2B6, en een inductor van CYP2B6, CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Etravirine is een inductor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Nevirapine is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4, en inductor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Efavirenz, etravirine en nevirapine: Een belangrijke interactie ten gevolge van hun inductie van CYP3A4 is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

11.4.4.1.4. Combinatiepreparaten van verschillende reverse-transcriptaseremmers

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- Deze vaste associaties van antiretrovirale middelen worden voorgesteld in de hoop de therapietrouw te verbeteren.

Contra-indicaties

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Combinaties die efavirenz of nevirapine bevatten: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Deze van de verschillende bestanddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*

Interacties

- Zie ook *www.hiv-druginteractions.org*
- Deze van de verschillende bestanddelen.

11.4.4.2. Protease-inhibitoren

Het gaat om atazanavir, darunavir, fosamprenavir (prodrug van amprenavir), lopinavir, ritonavir, saquinavir en tipranavir.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- Deze middelen worden meestal gebruikt in associatie met twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers[112] .
- Ritonavir wordt niet gebruikt in monotherapie[112] ; omdat het een sterke inhibitie geeft van CYP3A4 wordt het in lage doses geassocieerd aan andere protease-inhibitoren om hun plasmaconcentratie te verhogen; lopinavir is enkel beschikbaar in vaste associatie met ritonavir.
- Cobicistat heeft geen antiviraal effect; het verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir.

Contra-indicaties

- Atazanavir en lopinavir: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Atazanavir, darunavir en de combinatiepreparaten die deze middelen bevatten: (ernstige) leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Vooral voor atazanavir en lopinavir is **QT-verlenging met risico van** *torsades de pointes* niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).
- Gastro-intestinale stoornissen: frequent.
- Metabole ongewenste effecten zoals hyperglykemie, dyslipidemie en lipodystrofie bij patiënten behandeld met meerdere antiretrovirale middelen; vooral de protease-inhibitoren lijken de oorzaak te zijn.
- Atazanavir: verhoging van bilirubine en amylasen, nierstenen.
- Darunavir: diarree, braken, rash.
- Lopinavir: braken, diarree.
- Ritonavir: periorale en perifere paresthesieën, diarree en smaakstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*

Interacties

- **Met de protease-inhibitoren zijn belangrijke interacties beschreven: raadplegen van gedetailleerde**

bronnen is noodzakelijk, zie bv. *www.hiv-druginteractions.org* en *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

- Toename of daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Vooral atazanavir en lopinavir: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Cobicistat is een inhibitor van CYP3A4 die de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir verhoogt (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Atazanavir: sterke daling van hun plasmaconcentraties bij associëren met middelen die de maag-pH verhogen; een interval van enkele uren is aangewezen bij gebruik van antacida; gebruik samen met een PPI wordt afgeraden.
- De protease-inhibitoren zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4; atazanavir is daarenboven een substraat van P-gp; ritonavir is daarenboven een inhibitor van CYP2D6, inductor van CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C9, en substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Sommige protease-inhibitoren (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) zijn OATP-inhibitoren, en kunnen op die manier de plasmaconcentraties van statines verhogen.
- Ritonavir kan door inductie van de glucuronidering de betrouwbaarheid van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en van het noodanticonceptivum levonorgestrel per os verminderen [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

11.4.4.3. Entry-inhibitoren

Het gaat om maraviroc dat de penetratie in de cel van het virus remt door antagonisme van de CCR5-membraanreceptor.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- Maraviroc wordt gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Het virale tropisme moet vooraf nagekeken worden en CCR5-troop HIV-1 moet aantoonbaar zijn (zie *site EMA*).

Contra-indicaties

- HIV-1 met CXCR4- of duaal/gemengd viraal tropisme.
- Allergie voor pinda of soja.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn, paresthesieën.
- Hepatotoxiciteit.
- Rash.
- Beenmergdepressie: anemie, granulocytopenie, pancytopenie.
- Infecties: pneumonie, oesofageale candidose.
- Nierfalen, proteïnurie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*

Interacties

- Zie ook *www.hiv-druginteractions.org*
- Maraviroc is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie bv. *www.hiv-druginteractions.org* en *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

11.4.4.4. Integrase-inhibitoren

Bictegravir, cabotegravir, dolutegravir, elvitegravir en raltegravir zijn inhibitoren van het integrase, een virusenzym dat noodzakelijk is voor de integratie van het virale DNA in het menselijk DNA. Bictegravir en elvitegravir zijn enkel beschikbaar in vaste associatie (*zie 11.4.4.7.*).
Cabotegravir is ook beschikbaar in een preparaat voor intramusculaire toediening. Cabotegravir wordt samen met rilpivirine (*zie 11.4.4.1.3.*) toegediend.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- De integrase-inhibitoren worden gebruikt in associatie met andere antiretrovirale middelen[112].

Ongewenste effecten

- Duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn.
- Gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
- Rash.
- Vermoeden van psychische stoornissen (slapeloosheid, nachtmerries, depressie).
- Cabotegravir: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats en koorts.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*
- Dolutegravir: aanwijzingen van **verhoogd risico van neuraalbuisdefecten**; gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden.

Interacties

- Zie ook *www.hiv-druginteractions.org*
- Antacida die magnesium en aluminium bevatten en - voor sommige antivirale middelen uit deze groep - ook calcium- en ijzerpreparaten, kunnen de resorptie aanzienlijk verminderen. Indien combineren onvermijdelijk is, wordt het antivirale middel minimaal 2 uur voor of 6 uur na de toediening van het antacidum, calcium of ijzer toegediend. Zie de SKP voor details.
- Daling van de plasmaconcentraties van raltegravir bij associëren met rifampicine, hoewel raltegravir niet gemetaboliseerd wordt door het CYP-450-enzymsysteem.
- Stijging van de plasmaconcentraties van raltegravir bij associëren met geneesmiddelen die de maag-pH verhogen.
- Stijging van de plasmaconcentratie van metformine bij associëren met dolutegravir.
- Dolutegravir is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Raltegravir is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

11.4.4.5. Hechtingsremmers

Het gaat om fostemsavir, een prodrug van temsavir.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- Fostemsavir, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, kan een optie zijn bij patiënten met HIV-1-infectie resistent tegen de andere middelen[112].

Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, rash: frequent.

- **QT-verlenging met risico van** *torsades de pointes* is niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*

Interacties

- Zie ook *www.hiv-druginteractions.org*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

11.4.4.6. Selectieve HIV-capsideremmers

Het gaat om lenacapavir dat de HIV-1-replicatie remt door in te grijpen op onder andere de virusassemblage, het vrijkomen van het virus en de vorming van de capside-kern.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- Lenacapavir heeft als indicatie de behandeling van volwassenen met multiresistente HIV-1-infectie, in combinatie met andere antiretrovirale middelen (synthese van de SKP).

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats: frequent.
- Misselijkheid: frequent.
- Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (frequentie niet bekend).

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*

Interacties

- Lenacapavir is een substraat en een inhibitor van CYP3A4 en P-gp, *zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*. Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van CYP3A4, P-gp en UGT1A1 is een contra-indicatie in de SKP.

11.4.4.7. Combinatiepreparaten van verschillende klassen van antiretrovirale middelen

Elvitegravir en bictegravir zijn integrase-inhibitoren. Cobicistat heeft geen antiviraal effect; het verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir.

Plaatsbepaling

- *Zie 11.4.4.*
- Deze vaste associaties van antiretrovirale middelen worden voorgesteld in de hoop de therapietrouw te verbeteren.

Contra-indicaties

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Deze van de verschillende bestanddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.4.4.*

Interacties

- Zie ook *www.hiv-druginteractions.org*
- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Toename of daling van het effect van de vitamine K-antagonisten.
- Cobicistat is een inhibitor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

11.4.5. Middelen bij chronische hepatitis B

Plaatsbepaling

- De interferonen α-2a en α-2b en peginterferon α-2a (*zie 12.3.2.3.1.*) worden o.a. gebruikt bij de behandeling van actieve chronische hepatitis B (SKP). Alleen peginterferon α-2a is nog beschikbaar op de Belgische markt.
- Entecavir, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt uitsluitend gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (SKP).
- Lamivudine, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt gebruikt bij patiënten met actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). In hogere doses wordt het ook bij HIV-infecties gebruikt (*zie 11.4.4.1.2.*)[117] .
- Tenofovir is een nucleotide reverse-transcriptaseremmer. Het wordt onder de vorm van de prodrug tenofovirdisoproxil gebruikt bij HIV (steeds in combinatie) en bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon)[118] . Een andere prodrug, tenofoviralafenamide, wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (soms in combinatie met interferon) (SKP).

Ongewenste effecten

- Moeheid, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash, verhoogde transaminasen, exacerbatie van de hepatitis (zelden).
- Adefovirdipivoxil: ook pancreatitis, nierfunctiestoornissen, proximale niertubulopathie (met osteomalacie en myopathie).
- Entecavir: ook slapeloosheid, melkzuuracidose (zelden).
- Lamivudine: ook metabole stoornissen (dyslipidemie, hyperuricemie), pancreatitis, hematologische stoornissen, melkzuuracidose (zelden).
- Tenofovir: ook: nefrotoxiciteit (o.a. nefrotisch syndroom, syndroom van Fanconi), inappropriate ADH secretion, melkzuuracidose en pancreatitis: zelden. Daling van de botdensiteit. Tenofoviralafenamide zou minder aanleiding geven tot nefrotoxiciteit en daling van de botdensiteit dan tenofovirdisoproxil.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Lamivudine en tenofovir: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Adefovir en entecavir: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding
  - Lamivudine en tenofovir: De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Entecavir en adefovir Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik

van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Zie ook *www.hep-druginteractions.org*
- Tenofovir is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*). Bij combinatie van tenofoviralafenamide met ritonavir of cobicistat, dient de dosis tenofovir alafenamide gereduceerd te worden.

11.4.6. Middelen bij chronische hepatitis C

De associatie van elbasvir + grazoprevir is niet meer gecommercialiseerd sinds juli 2024.
Sofosbuvir en de associatie van ledipasvir + sofosbuvir zijn niet meer gecommercialiseerd sinds juni 2026.

Plaatsbepaling

- *Zie Folia september 2014*, *Folia november 2017*, *Folia september 2018*, *Folia februari 2019 en Folia april 2023*.
- De behandeling hangt sterk af van het genotype van het hepatitis C-virus[119].
- De subcutane peginterferonen α-2a en α-2b (*zie 12.3.2.3.1.*) kunnen deel uitmaken van de antivirale behandeling (SKP). Alleen peginterferon α-2a is nog beschikbaar op de Belgische markt.
- Direct werkende orale antivirale middelen zoals glecaprevir, ledipasvir, pibrentasvir, sofosbuvir, telaprevir, velpatasvir en voxilaprevir zijn inhibitoren van specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus.
  - Ze worden in onderlinge associatie gebruikt of, bij therapiefalen, in associatie met andere antivirale middelen zoals peginterferon en ribavirine (SKP).
  - Studies met de direct werkende orale antivirale middelen tonen na een behandelingsduur van 8 tot 12 weken een zeer hoge eradicatiegraad (> 90%), en dit met toediening langs orale weg en een laag risico van ongewenste effecten (vooral moeheid, slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen) en van interacties. De onzekerheden in verband met hun effect op de complicaties van hepatitis C en met hun veiligheid op lange termijn, alsook hun zeer hoge kostprijs blijven belangrijke hinderpalen [*zie Folia april 2023*].

Contra-indicaties

- Ribavirine: **zwangerschap**: ernstig hartlijden; hemoglobinopathieën.
- Glecaprevir + pibrentasvir: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Moeheid, hoofdpijn, slapeloosheid, gastro-intestinale stoornissen.
- Ritmestoornissen (zeldzaam)
- Mogelijkheid van reactivatie van chronische hepatitis B bij patiënten met chronische hepatitis B + hepatitis C-co-infectie [*zie Folia maart 2017*].
- Ribavirine: ook anemie; teratogeniteit en mutageniteit.
- Sofosbuvir en ledipasvir + sofosbuvir: ook verhoogde lipasespiegels, arteriële hypertensie, myalgie, neutropenie, stemmingsstoornissen, huidreacties.
- Velpatasvir + sofosbuvir: ook huidreacties en stemmingsstoornissen.
- Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprevir: ook myalgie, verhoging van totaal bilirubine.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - **Ribavirine is omwille van teratogeniteit bij het dier gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.**
  - Sofosbuvir, glecaprevir, pibrentasvir, ledipasvir, velpatasvir en voxilaprevir: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding

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

Interacties

- Zie ook *www.hep-druginteractions.org*. Omwille van de talrijke mogelijke interacties is het wenselijk om tijdens de periode van antivirale behandeling de comedicatie tot een minimum te beperken.
- Onvoorspelbare invloed op het effect van vitamine-K antagonisten.
- Risico van hypoglykemie tijdens behandeling met antidiabetica, zeker in de eerste 3 maanden van de antivirale behandeling.
- Ledipasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + velpatasvir en sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir: verhoogd risico van ernstige bradycardie en AV-blok bij associëren met amiodaron.
- Glecaprevir en pibrentasvir zijn substraten en inhibitoren van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Ledipasvir en sofosbuvir zijn substraten van P-gp; ledipasvir is ook een inhibitor van P-gp (*Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Velpatasvir is een substraat van CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Voxilaprevir is een substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*). Voxilaprevir verhoogt de blootstelling aan tenofovirdisoproxilfumaraat (HIV-remmer) wanneer deze geassocieerd is aan een farmacokinetische booster (cobicistat).
- Associaties met glecaprevir en met voxilaprevir + ethinylestradiol: groter risico op een verhoging van het alanine aminotransferase (ALAT). Deze interactie kan in theorie worden geëxtrapoleerd naar anticonceptieve combinatiepreparaten die estradiol bevatten.

Bijzondere voorzorgen

- Bij diabetici de glykemie opvolgen, zeker in de eerste 3 maanden van de antivirale behandeling (mogelijkheid van veranderde glucosetolerantie en van hypoglykemie).

11.4.7. Middelen tegen cytomegalovirus (CMV)

Het gaat om foscarnet, ganciclovir, letermovir, maribavir, valaciclovir en valganciclovir. Foscarnet, valaciclovir en aciclovir, actief tegen verschillende herpesvirussen, worden ook besproken in *11.4.1.*

Plaatsbepaling

- CMV behoort tot de groep van de herpesvirussen. Net als andere herpesvirussen blijft CMV na een primo-infectie latent in het lichaam aanwezig en kunnen re-activaties optreden. In verreweg de meeste gevallen verloopt de infectie asymptomatisch of atypisch. Soms is er sprake van een mononucleose-achtig beeld. Bij imuungecompromitteerde patiënten kan een ernstige gedissemineerde infectie optreden. Bij transplantatiepatiënten gaat het vaak om interstitiële pneumonie en hepatitis; bij hiv-geïnfecteerden met een laag CD4-getal om colitis, retinitis en encefalitis. Bij besmetting tijdens de zwangerschap (congenitale infectie) is er een zeer divers klinisch beeld, variërend van een asymptomatische infectie tot ernstige neurologische complicaties bij de pasgeborene. Bij besmetting na de geboorte (postnatale infectie) verloopt de infectie in de meeste gevallen asymptomatisch, maar te vroeg geboren kinderen kunnen een pneumonie, hepatitis of sepsis-achtig ziektebeeld met trombocytopenie ontwikkelen. (*LCI – CMV infectie*).
- **Foscarnet (***zie 11.4.1.***):** foscarnet heeft naast ernstige herpes simplex infecties ook CMV infecties als indicatie in de SKP; het wordt, gezien zijn toxiciteit, voorbehouden voor de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting).[107]
- **Valaciclovir (***zie 11.4.1.***):** valaciclovir is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte na transplantatie van een vast orgaan bij volwassenen en adolescenten. Een KCE richtlijn uit 2026 adviseert zwangere patiënten met een bevestigde primaire CMV-infectie, opgelopen periconceptioneel of in het

eerste trimester, te behandelen met valaciclovir. Deze behandeling is gericht op het verminderen van het risico op verticale transmissie naar de foetus, wat geassocieerd is met onder meer gehoorverlies en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij het kind. (*KCE – CMV tijdens de zwangerschap*) Het gebruik tijdens de zwangerschap is offlabel, maar wel op basis van verschillende klinische studies.

- **Ganciclovir en valganciclovir:** deze middelen hebben in de SKP de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting) bij immuungedeprimeerde patiënten als indicatie. Ganciclovir en valganciclovir worden ook op basis van klinische studies offlabel gebruikt bij neonaten met een congenitale CMV-infectie.[107]
- **Letermovir en maribavir:** deze middelen worden na transplantatie gebruikt ter preventie en behandeling van cytomegalovirus infecties.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Foscarnet: behandeling van CMV-infecties bij ontvangers van stamceltransplantatie; behandeling van CMV-retinitis bij patiënten met AIDS.
- Ganciclovir en valganciclovir: behandeling en profylaxe van CMV-infecties bij immuungedeprimeerde patiënten (maar zie Plaatsbepaling).
- Letermovir: profylaxe van CMV-(re)activatie bij ontvangers van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie.
- Maribavir: behandeling van CMV-infectie bij ontvangers van een stamcel- of solide orgaantransplantatie.
- Valaciclovir: behandeling en onderdrukking van HSV-infecties (maar zie Plaatsbepaling).

Contra-indicaties

- Ganciclovir en valganciclovir: borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last.
- Koorts.
- Huiduitslag.
- Foscarnet: ook ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen, acute hypocalciëmie.
- Ganciclovir en valganciclovir: ook ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen; vermoeden van inhibitie van de spermatogenese.
- Letermovir: ook cardiale ongewenste effecten (tachycardie, voorkamerfibrillatie).
- Maribavir: ook aantasting van smaak.
- Valaciclovir: ook centrale effecten (hoofdpijn, verwardheid, convulsies…), verslechtering van de nierfunctie; bij intraveneuze toediening: reacties ter hoogte van de injectieplaats die bij extravasatie ernstig kunnen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Ganciclovir en valganciclovir: teratogeniteit en embryotoxiciteit is vastgesteld tijdens dierenproeven.
  - Valaciclovir: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van foscarnet, letermovir en maribavir tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- **Borstvoeding:**
  - Valaciclovir: De hoeveelheid valaciclovir die in de moedermelk overgaan zijn zeer laag. Het risico op ongewenste effecten bij het kind is onwaarschijnlijk.
  - Foscarnet, ganciclovir en valganciclovir: borstvoeding tijdens behandeling wordt afgeraden; indien

borstvoeding, bij het borstgevoede kind alert zijn voor de potentieel ernstige ongewenste effecten van het product.

- **Vruchtbaarheid**
  - Ganciclovir en valganciclovir: vermoeden van inhibitie van de spermatogenese (SKP).

Interacties

- De potentiële interacties van letermovir zijn talrijk en de mechanismen complex.
- Maribavir kan het antivirale effect van ganciclovir en valganciclovir tegenwerken. De SKP contra-indiceert gelijktijdig gebruik van maribavir met deze middelen.
- Letermovir is substraat en inhibitor van CYP3A4, en inductor van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Maribavir is een substraat van CYP3A4 en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

11.4.8. Middelen bij COVID-19

Nirmatrelvir is een SARS-CoV-2-protease-inhibitor en inhibeert de virusreplicatie. Ritonavir (eveneens een protease-inhibitor, maar niet actief tegen SARS-CoV-2) wordt toegevoegd in lage dosis om de afbraak van nirmatrelvir te vertragen.
Remdesivir is een RNA-polymerase-inhibitor en inhibeert de virusreplicatie.
Tixagevimab + cilgavimab zijn monoklonale antilichamen (mabs) gericht tegen het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Deze associatie is niet meer beschikbaar sinds november 2023.

Plaatsbepaling

- Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in zowel de **ambulante setting als ziekenhuissetting**: interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (*website KCE*, *pdf versie juli 2024*).
- **Nirmatrelvir + ritonavir**[120]
  - Bij ambulante patiënten met COVID-19 en risico van ernstig verloop toonde een gerandomiseerde studie een daling van hospitalisaties en overlijden ten opzichte van placebo [zie Recente informatie mei 2022 in *Folia juni 2022*]. Een KCE-meta-analyse toont op basis van meer recente gegevens (met studies na oktober 2022) een minder groot beschermend effect aan tegen COVID-19-gerelateerde sterfte en hospitalisatie. Dit wordt verklaard door de brede vaccinatiedekking, aanwezigheid van minder virulente stammen en immuniteit na eerdere infecties (*zie Folia november 2023*). De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 beveelt het gebruik van nirmatrelvir + ritonavir sterk aan (*strong recommendation for*) bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten en geeft een voorwaardelijke aanbeveling (*conditional recommendation for*) bij patiënten met een matig risico, binnen de 5 dagen na de eerste symptomen, en na evaluatie van het interactierisico [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie november 2023)]*.
  - Nirmatrelvir + ritonavir is niet onderzocht bij gehospitaliseerde patiënten.
- **Remdesivir**
  - Bij ambulante patiënten met COVID-19 en risico van ernstig verloop toonde een gerandomiseerde studie een daling van hospitalisaties ten opzichte van placebo[121] . De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 geeft een voorwaardelijke aanbeveling (*conditional recommendation for*) voor gebruik van remdesivir in hospitaalsetting bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten, binnen de 5 dagen na de eerste symptomen wanneer nirmatrelvir + ritonavir gecontra-indiceerd is [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie juli 2024)*]. De i.v. toedieningsweg vereist toediening in het ziekenhuis.
  - Bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COVID-19 is er een gebrek aan evidentie dat remdesivir klinische belangrijke uitkomsten zoals mortaliteit of nood voor kunstmatige beademing, gunstig beïnvloedt [*zie Folia januari 2021* en *Recente informatie februari 2021* in *Folia maart 2021*]. De

Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ziekenhuis-setting voorziet geen plaats voor remdesivir bij patiënten met ernstige COVID-19, en voorziet een zeer beperkte plaats bij patiënten met milde of matig ernstige COVID-19 met risico van zeer ernstig verloop [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie maart 2024)]*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nirmatrelvir + ritonavir: behandeling van COVID-19 bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met een gewicht van ten minste 20 kg die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben van ernstig verloop.
- Remdesivir:
  - Behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben van ernstig verloop.
  - Behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met pneumonie die bij het begin van de behandeling niet-invasieve zuurstoftherapie nodig hebben.

Ongewenste effecten

- Nirmatrelvir + ritonavir: dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn.
- Remdesivir: meest frequent: verhoging van de leverenzymen, hoofdpijn, nausea, huiduitslag. Ernstige bradycardie is gerapporteerd.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van remdesivir en nirmatrelvir + ritonavir tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van remdesivir en nirmatrelvir + ritonavir tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Zie ook *www.covid19-druginteractions.org*
- Nirmatrelvir + ritonavir: er is een **belangrijk risico van interacties** met talrijke geneesmiddelen. Speciale aandacht gaat naar de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge zoals de immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus, everolimus en sirolimus. De SKP beveelt nauwgezette opvolging aan wanneer Paxlovid® samen met een van deze geneesmiddelen moet genomen worden.
  - Nirmatrelvir is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
  - Ritonavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp, een krachtige inhibitor van CYP2D6, CYP3A4 en P-gp, en inductor van CYP2B6 en CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Remdesivir:
  - Mogelijk verminderde werkzaamheid van remdesivir bij gelijktijdige toediening van (hydroxy)chloroquine.

Bijzondere voorzorgen

- Nirmatrelvir + ritonavir: dosering verlagen bij patiënten met matige nierinsufficiëntie; niet gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
- Remdesivir:
  - De leverfunctie bepalen vóór en tijdens de behandeling. Remdesivir niet starten of verderzetten bij ALAT-waarden ⩾ 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde.
  - Remdesivir niet gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

11.5. BAPCOC – Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk - 2026

11.5.1. Inleiding: een rationeel antibioticagebruik

De editie 2026 van de “Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk” geeft wetenschappelijk onderbouwde en lokaal gevalideerde aanbevelingen voor de behandeling van infectieziekten. Voor deze update werden 19 hoofdstukken herzien als informatiebron met aanbevelingen (*Validatie andere bronnen · Cebam*). Ondanks het feit dat vooral bacteriële infecties en behandeling met antibiotica aan bod komen, wordt ook aandacht besteed aan virale infecties, gist- en schimmelinfecties, antivirale middelen en antimycotica die relevant zijn voor de ambulante praktijk. Er werd bewust niet ingegaan op het belang en de plaats van vaccinaties. Ook voor eventueel andere dan anti-infectieuze behandelingen, verwijzen we naar de uitgebreidere aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering.

Hoofdstukken herzien voor deze editie:

1. Acute (tonsillo-)faryngitis
2. Acute otitis media
3. Acute rinosinusitis
4. Infecties lage luchtwegen kinderen
5. Infecties lage luchtwegen volwassenen
6. Acute exacerbatie Chronic Obstructive Lung Disease (COPD)
7. Influenza
8. Kinkhoest: Bordetella pertussis
9. Bronchiolitis (geïntegreerd in “Infecties lage luchtwegen kinderen”)
10. Acute cystitis
11. UWI met weefselinvasie (pyelonefritis en prostatitis)
12. Orchi-epidymitis
13. Pelvic Inflammatory Disease (PID)
14. Acute vulvovaginitis
15. Urethritis (inclusief Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhea, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium)
16. Asymptomatische SOI en partnerbehandeling
17. Syfilis
18. Herpes genitalis
19. Conjunctivitis

11.5.1.1. Indicaties voor en risico’s van een behandeling met antibiotica

Het menselijk lichaam beschikt over uitstekende natuurlijke afweermechanismen tegen infecties. De meeste courante infecties in de ambulante praktijk genezen spontaan en antibiotica hebben dan zeer weinig of zelfs geen invloed op het ziekteverloop. Antibiotica zijn enkel noodzakelijk in de behandeling van infecties veroorzaakt door virulente bacteriën of wanneer het immuunstelsel van de patiënt sterk aangetast is (immunosuppressie) of wanneer een infectie zeer ernstig verloopt (bijvoorbeeld sepsis). De verhouding tussen het mogelijke nut van de antibiotherapie en het risico op nevenwerkingen (met inbegrip van de ontwikkeling van resistentie) moet voor elke individuele patiënt worden bekeken. Een antibioticum kan ook overwogen worden in geval van co-morbiditeit of bij kwetsbare leeftijdsgroepen (zeer jonge kinderen of hoogbejaarde mensen). Vaak beschikken we niet over wetenschappelijke gegevens om het beleid bij deze specifieke patiëntengroepen te onderbouwen. Het is aan de arts om te oordelen op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie risicopatiënten zijn en wanneer een antibioticum verantwoord is.

Bij elke behandeling met antibiotica kunnen zich resistente stammen ontwikkelen, zowel bij commensale als bij

pathogene bacteriën. Deze microbiële resistentie kan overgedragen worden tussen bacteriën onderling, maar resistente bacteriën kunnen ook worden overgedragen tussen personen onderling. Zo blijkt dat personen die recent gehospitaliseerd werden of die recent antibiotica hebben gekregen en kinderen in een kinderdagverblijf vaker drager zijn van resistente bacteriën (1-3). Bovendien werd aangetoond dat de prevalentie van resistente pneumokokken hoger is in gebieden waar veel antibiotica worden gebruikt (4).
Het rationeel gebruik van antibiotica is dus essentieel om de toename van de microbiële resistentie een halt toe te roepen. De behandeling van (multi)resistente bacteriën kan immers zeer moeilijk zijn, waardoor men gedwongen wordt een beroep te doen op antibiotica die parenteraal moeten worden toegediend, die meer nevenwerkingen hebben en/of duurder zijn.

11.5.1.2. Correct gebruik van antibiotica

Antibiotica zijn onmisbaar in de behandeling van ernstige infecties – zoals bacteriële meningitis, sepsis, pyelonefritis en osteomyelitis – maar kunnen ook aangewezen zijn bij andere minder ernstige infecties. In elk geval is hun correct gebruik essentieel om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken.
Volgende aspecten verdienen voldoende aandacht:

- **correcte dosis** (voldoende hoog);
- **correcte duur** (zo kort mogelijk);
- **correcte frequentie van toediening**;
- **opeenvolgende antibioticakuren bij dezelfde patiënt zoveel mogelijk vermijden** (zeker met verschillende moleculen);
- **het aantal antibioticakuren binnen één gemeenschap of een bredere populatie zoveel mogelijk beperken** (zeker met verschillende moleculen).

In het menselijk lichaam bestaat er een interactie tussen het antibioticum en de ziekteverwekker, waarbij volgende farmacodynamische parameters een belangrijke rol spelen: de minimale inhibitorische concentratie (MIC), de maximale concentratie van het antibioticum (C_{max}), het tijdsinterval waarin de concentratie van het antibioticum de MIC overschrijdt (time above MIC), en de oppervlakte onder de tijd-concentratiecurve voor het antibioticum (area under the curve of AUC).
Het belang van deze parameters varieert in functie van de antibioticumklasse. Voor bepaalde antibiotica zoals aminosiden en chinolonen is de werking sterk gerelateerd aan hun maximale concentratie – hoe hoger de piekconcentratie hoe beter de werking (concentration-dependent killing).
De relevante parameters zijn C_{max}/MIC en AUC/MIC. Deze antibiotica worden best verdeeld over een beperkt aantal toedieningen om zo hoog mogelijke piekconcentraties te bereiken (voorbeeld: moxifloxacine in 1x/dag).
Voor β-lactam-antibiotica is de werking niet alleen gerelateerd aan hun concentratie maar ook aan de duur van blootstelling – hoe langer de bacterie blootgesteld wordt aan een concentratie van het antibioticum boven de MIC hoe beter de werking (time-dependent killing). De relevante parameter is 'time above MIC'. Deze antibiotica worden best verdeeld over een groot aantal toedieningen om de blootstellingstijd zo lang mogelijk te maken (voorbeeld: amoxicilline in 3 à 4 giften per dag.
In deze gids zal bij elke behandeling ook de duur van de behandeling vermeld worden. Vaak zijn de verpakkingen groter dan nodig. Het is belangrijk om aan de patiënten uit te leggen dat in die gevallen de verpakking niet moet worden uitgenomen, maar het voorschrift van de arts moet gevolgd worden.

11.5.1.3. Keuze van het antibioticum

Bij de keuze voor een bepaalde antibioticumklasse zijn de infectiefocus, de vermoedelijke ziekteverwekker(s) en de geneesmiddelenanamnese belangrijk. Hiervoor wordt gesteund op de wetenschappelijke literatuur. Bij de keuze tussen verschillende moleculen met vergelijkbare werkzaamheid worden volgende criteria gehanteerd:

- werkingsspectrum (zo nauw mogelijk);
- nevenwerkingen;
- gekende lokale resistentiecijfers;
- verwachte therapietrouw;
- kostprijs.

Op basis hiervan wordt regelmatig gekozen voor één bepaalde molecule in plaats van een klasse van antibiotica. Bovendien wordt ervoor geopteerd bepaalde moleculen te reserveren voor de tweede lijn.

11.5.1.4. Penicillineallergie

Penicillineallergie kan op verschillende manieren tot uiting komen. Onmiddellijke IgE-gemedieerde reacties (type I) kunnen aanleiding geven tot anafylactische shock.
Deze anafylactische reactie kan zich onder verschillende vormen manifesteren: erythema, pruritus, angioedeem, urticaria, bronchospasme, larynxoedeem, hyperperistaltiek, hypotensie of cardiale aritmie.
De incidentie is laag: anafylactische shock komt voor bij hoogstens 0.015% van de blootgestelde individuen.
Fatale reacties zijn uiterst zeldzaam: tussen 1972 en 2007 overleed 1 persoon door een anafylactische reactie na inname van orale amoxicilline in de UK terwijl ongeveer 100 miljoen mensen waren blootgesteld (3).
Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
Uitgestelde niet-IgE-gemedieerde reacties (type II, III of IV) zijn niet levensbedreigend. Meestal gaat het om een maculopapulaire of morbilliforme uitslag, uitzonderlijk om anemie, trombocytopenie of serum sickness.
Alleen bij een voorgeschiedenis van IgE gemedieerde allergie met symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
Indien een penicilline eerste keuze is voor de behandeling, bieden we steeds een alternatief voor patiënten met type I penicillineallergie.
In tegenstelling tot de vorige edities, bieden we geen alternatief aan voor **niet-IgE allergie** gezien dit, tenzij bij zeer ernstige reacties, geen contra-indicatie is voor het toedienen van penicillines.
Correcte diagnose van penicillineallergie? Delabeling!
Ongeveer 5 tot 8% van de ziekenhuispatiënten draagt een label van bèta-lactamallergie, terwijl dit in 90% van de gevallen onterecht is. Om het onnodig vermijden van penicillines te beperken, lopen er in heel België verschillende initiatieven rond het delabelen van penicillineallergieën in medische dossiers. Één van deze initiatieven is de e-learning van HOST UZGent, *beschikbaar via de website*.

11.5.1.5. Belangrijke pathogenen

Pneumokok (Streptococcus pneumoniae)
Respiratoire infecties zijn de belangrijkste reden voor antibioticumgebruik in de ambulante praktijk. De meerderheid van deze infecties zijn van virale oorsprong. Bovendien is zowel bij virale als bij bacteriële respiratoire infecties de spontane evolutie meestal gunstig.
De pneumokok is de belangrijkste bacteriële verwekker van respiratoire infecties buiten het ziekenhuis. Hoewel de meerderheid van deze infecties gunstig evolueert, kan de pneumokok soms aanleiding geven tot invasieve infecties (zoals sepsis, meningitis, pneumonie). Wanneer bij een respiratoire infectie geopteerd wordt voor een behandeling met antibiotica, zal deze dus in de eerste plaats gericht zijn tegen de pneumokok.
De meeste pneumokokken zijn nog steeds zeer gevoelig voor penicilline. Het percentage pneumokokken met verminderde penicillinegevoeligheid (MIC > 0.06 mg/l) uit invasieve isolaten was in 2024 15% en uit niet-invasieve isolaten in 2022 39.1% (5,6).
In geval van intermediaire gevoeligheid aan penicilline (MIC 0.06-1 mg/l), volstaat het de dosis van het beta-lactamantibioticum te verhogen.
Volledige penicillineresistentie (MIC > 1 mg/l) is uitzonderlijk. In dit geval zal penicilline zelfs in hoge dosis niet meer werkzaam zijn. De penicillineresistentie van de pneumokok is te wijten aan de wijziging van het doelwit van het antibioticum, namelijk de transpeptidasen of Penicillin Binding Proteins, en niet aan de productie van een beta-lactamase. Het is dus zinloos om clavulaanzuur toe te voegen om deze resistentie te overkomen.
Bij volledige penicillineresistentie behouden bepaalde chinolonen, zoals moxifloxacine en (in mindere mate) levofloxacine, op dit ogenblik nog een goede activiteit.
Het is echter van het grootste belang om deze producten zo weinig mogelijk te gebruiken om het ontstaan van resistentie (niet alleen bij pneumokokken, maar vooral ook bij Enterobacteriaceae in de darmflora) tegen te gaan. Bovendien nemen de waarschuwingen voor potentieel ernstige nevenwerkingen toe. Gezien de hoge

resistentiecijfers voor macroliden (16.7% in 2024) en tetracyclines (18.4 % in 2024) zijn deze klassen evenmin alternatieven (6).

In het kader van een verantwoord antibioticumbeleid, zal bij indicatie voor een antibioticum bij een respiratoire infectie de voorkeur gegeven worden aan amoxicilline in voldoende hoge dosis aangezien dit effectief is in een groot deel van de pneumokokkeninfecties.

In het geval van type I penicillineallergie worden de hierboven vermelde chinolonen (bij voorkeur moxifloxacine) als alternatief voorgesteld. Voor ernstig zieke kinderen is er geen voldoende werkzaam alternatief bij IgE gemedieerde penicillineallergie.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus is de belangrijkste verwekker van bacteriële huidinfecties. In België neemt de resistentie tegen fusidinezuur, gebruikt bij de lokale behandeling van impetigo, toe.

Door het ontbreken van actieve surveillance is de prevalentie onbekend. Het Nationaal Referentiecentrum zag in 2023 bij 11,4% van de S. aureus-isolaten van LHUB-ULB fusidineresistentie, oplopend tot 18,4% in 2024 (kinderen: 37,6%). In Vlaamse huisartsenstalen (verkregen van algemeen medisch labo) bedroeg dit 25,5% in 2023.

Ook de resistentie tegen mupirocine, vooral gebruikt voor MRSA-decontaminatie in ziekenhuizen, neemt toe. Daarom raden we af om mupirocine te gebruiken voor de behandeling van impetigo in de eerste lijn en voegen we toe om bij beperkte letsels, naar het voorbeeld van de richtlijnen in de UK, eerst een behandeling te proberen met anti-septica.

11.5.1.6. Concepten

Sepsis

Sepsis is een levensbedreigende aandoening die ontstaat wanneer de reactie van het lichaam op een infectie leidt tot een overdreven ontstekingsreactie. Hierdoor kunnen vitale organen en functies — zoals de nieren, lever, hart, hersenen en het bloedstollingssysteem — verstoord raken of zelfs uitvallen. In de meest ernstige gevallen gaat sepsis gepaard met een sterke bloeddrukdaling, waarvoor specifieke medicatie (vasopressoren) nodig is. Dit noemt men een **septische shock.**

Sepsis ontstaat dus wanneer het immuunsysteem buitensporig reageert op een infectie en een cascade van schadelijke ontstekingsprocessen in gang zet in het hele lichaam (7-9). Zowel sepsis als septische shock gaan gepaard met een hoge mortaliteit en aanzienlijke, langdurige morbiditeit. Afhankelijk van de setting en populatie overlijdt ongeveer 25–30% van de patiënten met sepsis, terwijl de ziekenhuissterfte bij septische shock kan oplopen tot 40–60% (10).

Een brede waaier aan micro-organismen kan sepsis veroorzaken: bacteriën, schimmels, virussen of parasieten.

De oorsprong van de infectie varieert naargelang de context:

- **Community-acquired sepsis** ontstaat thuis of in de gemeenschap en wordt vaak veroorzaakt door ernstige huid- en weke-deleninfecties (Staphylococcus aureus, groep A-streptokokken), urineweginfecties of abdominale infecties (Escherichia coli), luchtweginfecties (Streptococcus pneumoniae) en in mindere mate door tandinfecties.
- **Bacteriële meningitis** is zeldzaam maar potentieel levensbedreigend en wordt typisch veroorzaakt door Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis of, minder frequent, door voedselgerelateerde pathogenen zoals Listeria monocytogenes.
- **Zorggerelateerde infecties (health care–associated infections, HCAI)** ontstaan tijdens of kort na een ziekenhuisopname of verblijf in een woonzorgcentrum. Deze worden vaak veroorzaakt door micro-organismen die resistenter zijn tegen antibiotica en dus moeilijker te behandelen.

Naast bacteriële verwekkers kunnen ook **ernstige virale infecties**, zoals COVID-19 of influenza, aanleiding geven tot sepsis (11). Bij teruggekeerde reizigers kan **ernstige malaria** gepaard gaan met sepsis en multi-orgaanfalen. Tot slot kunnen ook **niet-infectieuze aandoeningen**, zoals ernstig trauma, brandwonden of pancreatitis, een systemische ontstekingsreactie uitlokken die sterk lijkt op die bij sepsis

De kennis over de mechanismen, diagnostiek en behandeling van sepsis is de voorbije vijftig jaar aanzienlijk toegenomen (12), maar vroege herkenning en snelle interventie blijven cruciaal voor een gunstige prognose.

Een studie bij de Nederlandse huisartsenwachtdienst toonde aan dat het herkennen van sepsis in deze setting moeilijk is en dat de mortaliteit hoog is bij patiënten bij wie de huisarts geen infectie vermoedde (13). Factoren die als belangrijk werden beschouwd bij de beslissing om een patiënt door te verwijzen naar het ziekenhuis waren: de algemene indruk (94,1%), het niet-pluisgevoel (92,1%), de anamnese (92,0%) en het lichamelijk onderzoek (89,3%). De meest frequent gemeten vitale parameters waren: temperatuur (88,7%), hartslag (88,7%) en bloeddruk (82,1%).
In het algemeen verwezen huisartsen patiënten vaker bij een veranderd bewustzijn (98,7%), een systolische bloeddruk <100 mmHg (93,7%), wanneer de patiënt niet rechtop kon staan (89,3%), bij onvoldoende effect van een eerdere antibioticabehandeling (87,4%) en bij een ademhalingsfrequentie ⩾22/minuut (86,1%).
De beoordeling van patiënten met een mogelijke ernstige infectie is voor huisartsen een complex proces, waarbij naast het meten van vitale parameters ook vele andere aspecten van de consultatie de beslissing tot ziekenhuisopname beïnvloeden. Deze bevindingen suggereren dat een aanzienlijk aantal (vroege) sepsisgevallen nog gemist wordt, wat de noodzaak benadrukt van betere opleiding, training en het naleven van richtlijnen bij zorgverleners. Het blijft belangrijk om alert te blijven op subtiele klinische signalen en systematisch vitale parameters te registreren.
In België zijn er verschillende initiatieven om sepsis meer onder de aandacht te brengen zoals Sepsibel en het Belgian Sepsis National Action Plan (Be-SNAP).
Deze paragraaf is gebaseerd op een Belgische publicatie (14).

Immuungecompromitteerde patiënt
Voor de betekenis van 'immuungecompromitteerd' verwijzen we naar het advies van de Hoge Gezondheidsraad: *Advies 9158: IC-patiënten en vaccinatie. HGR*.
Mensen kunnen immuungecompromitteerd zijn door:

- een primaire of aangeboren immuunstoornis
- een secundaire of verworven immuunstoornis. Deze laatste komen vooral voor door:
  - immunosuppressieve aandoeningen o.a. hemato-oncologische aandoeningen; HIV met CD4- aantal < 200/µl, functionele of anatomische asplenie, …
  - immunosuppressieve geneesmiddelen o.a. chemo, hooggedoseerde corticosteroïden: kinderen (tot 10 kg) die gedurende meer dan 2 weken 2 mg/kg prednisone of meer per dag nemen; kinderen > 10kg en volwassen patiënten die gedurende meer dan 2 weken 20 mg prednisone of meer per dag nemen.

Bij chronische inflammatoire (auto-)immuunaandoeningen zoals reumatische aandoeningen en systeemziekten, inflammatoire darmziekten en psoriasis is er geen beduidende immunosuppressie. Een uitzondering is actieve lupus.
Een lijst van immunosuppressieve medicatie kan u hier terugvinden: *List of (potentially) immunosuppresive medications*.
Kwetsbare ouderen
Op basis van een consensusprocedure definieerden we de groep kwetsbare ouderen als Frailty index 5-7 (*Belgian Society for Gerontology and Geriatrics*)

11.5.1.7. Methodologie van de update van de Gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk 2026

Voor de methodologie van de update van de *BAPCOC-gids* verwijzen we naar de gids zelf.

11.5.1.8. Referenties

- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2007 Feb 10;369(9560):482–90. doi:*10.1016/S0140-6736(07)60235-9* PubMed PMID:17292768.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010 May

18;340:c2096. doi:*10.1136/bmj.c2096* PubMed PMID: 20483949.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [cited 2025 Nov 19]. Antimicrobial resistance (AMR). Available from: *https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance*
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. Lancet. 2005;365 (9459):579–87. doi:*10.1016/S0140-6736(05)17907-0* PubMed PMID: 15708101.
- Passaris I, Depickère S, Braeye T, Mukovnikova M, Vodolazkaia A, Abels C, et al. Non-invasive Streptococcus pneumoniae infections are associated with different serotypes than invasive infections, Belgium, 2020 to 2023. Eurosurveillance. 2024 Nov 7;29 (45). doi:*10.2807/1560-7917.ES.2024.29.45.2400108*
- UZ Leuven/KU Leuven. Sciensano [Internet]. [cited 2025 Nov 19]. National Reference Centre for invasive Streptococcus pneumoniae. Available from: *https://www.sciensano.be/en/nrc-nrl/nationalreference-center-nrc-streptococcus-pneumoniaeinvasive*
- WHO. Sepsis. WHO. [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 30]. Available from: *https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/sepsis*
- Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jun 30;2(1):16045. doi:*10.1038/nrdp.2016.45*
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801–10.doi:*10.1001/jama.2016.0287* PubMed PMID:26903338.
- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):75–87. doi:*10.1016/S0140-6736(18)30696-2* PubMed PMID:29937192.
- Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. Front Immunol. 2018;9:2147. doi:*10.3389/fimmu.2018.02147* PubMed PMID: 30319615
- Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign [Internet]. [cited 2025 Oct 30]. Available from: *https://www.sccm.org/survivingsepsiscampaign*
- Loots FJ, Smits M, van Steensel C, Giesen P, Hopstaken RM, van Zanten ARH. Management of sepsis in out-ofhours primary care: a retrospective study of patients admitted to the intensive care unit. BMJ Open. 2018 Sep 17;8(9):e022832. doi:*10.1136/bmjopen-2018-022832* PubMed PMID: 30224394.
- Mondelaers A, Van de Voorde F, Peperstraete H, Dewitte K, De Waele J, Malfait I, et al. Be-SNAP: the Belgian Sepsis National Action Plan. Front Public Health. 2025 Jul 1;13. doi:*10.3389/fpubh.2025.1575502*
- Spurling GK, Dooley L, Clark J, Askew DA. Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023 Oct 4;2023(10). doi:*10.1002/14651858.CD004417.pub6*

11.5.2. Respiratoire infecties

11.5.2.1. Acute (tonsillo)faryngitis

Op basis van symptomen en klinische tekenen is het niet mogelijk om betrouwbaar te onderscheiden of een (tonsillo)faryngitis een bacteriële dan wel virale oorzaak heeft. Belangrijker dan die etiologische differentiatie is het inschatten van de ernst en het risico op complicaties.
Men moet daarbij beseffen dat zowel suppuratieve (zoals abcesvorming) als niet-suppuratieve complicaties (zoals reumatische koorts) niet altijd te voorkomen zijn met antibiotica. Dit hangt onder meer af van de virulentie van de kiem en de immuniteit van de gastheer.
Wanneer antibiotica toch aangewezen zijn, worden die best opgestart binnen de eerste twee dagen na het begin van de klachten.

11.5.2.1.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Informeer de patiënt dat het opstarten van antibiotica bij acute (tonsillo)faryngitis meestal niet nodig is (GRADE 1A).

Overweeg antibiotica bij ernstig zieke patiënten en bij risicopatiënten (GRADE 2B).

- Als ernstig ziek wordt beschouwd: forse algemene ziekteverschijnselen (koorts ⩾38,5°C en ernstige malaise, bedlegerig geworden), een abnormaal beloop van de ziekte en/of problemen bij openen mond, slikbelemmering en kwijlen/ speekselvloed.
- Als risicopatiënten worden beschouwd: immuun gecompromitteerde patiënt (zie concept inleiding); acuut reuma in de voorgeschiedenis; in een gesloten gemeenschap bevinden waar een uitbraak is van Groep A-streptokokkeninfectie (GAS); herhaaldelijk acute (tonsillo)faryngitis (⩾5 episoden per jaar gedurende 2 opeenvolgende jaren); risico op endocarditis, zoals personen met een hartklepprothese, etc.

In geval van twijfel over het nut van antibiotica in de behandeling, geef dan de voorkeur aan educatie over het natuurlijke verloop van de aandoening, het geven van veiligheidstips en een passende symptomatische behandeling, in plaats van een uitgesteld voorschrift (GRADE 1B).

11.5.2.1.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijs patiënten met keelpijn die gepaard gaat met stridor, respiratoire insufficiëntie, ernstige slikproblemen en/of tekenen van sepsis onmiddellijk door naar het ziekenhuis (CA).

11.5.2.1.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.1.3.1. Eerste keuze
11.5.2.1.3.2. Alternatieven

11.5.2.1.4. Referenties

- Dagnelie, C., De Jongh, E., Lemmen, W., Opstelten, W., Pos, M., Van Staaij, B., & Zwart, S. (2015). NHG-standaard: Acute keelpijn.
- Hedin, K., Thorning, S., & van Driel, M. L. (2023). Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 11(11), CD004406. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004406.pub6*
- Holm, A. E., Llor, C., Bjerrum, L., & Cordoba, G. (2020). Short- vs. Long-Course Antibiotic Treatment for Acute Streptococcal Pharyngitis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Antibiotics (Basel, Switzerland), 9(11). *https://doi.org/10.3390/antibiotics9110733*
- Kuijpers, S. M. E., Buis, D. T. P., Ziesemer, K. A., van Hest, R. M., Schade, R. P., Sigaloff, K. C. E., & Prins, J. M. (2025). The evidence base for the optimal antibiotic treatment duration of upper and lower respiratory tract infections: an umbrella review. The Lancet Infectious Diseases, 25(1), 94–113. *https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00456-0*
- SIGN. (2010). Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A National clinical guideline 117. https://www.albert.uk.com/fileadmin/user_upload/Uploaded_files/tmp/david_albert/david_albert_doc/sign117.pdf
- Spinks, A., Glasziou, P. P., & Del Mar, C. B. (2021). Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(12). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000023.pub5*
- Spurling, G. K., Dooley, L., Clark, J., & Askew, D. A. (2023). Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub6*
- Van Royen, P., Verpoorten, A., Nonneman, A., Mokrane, S., & Goossens, M. (2025). Aanpak van acute keelpijn in de eerste lijn/Prise en charge du mal de gorge aigu en soins primaires.

11.5.2.2. Acute middenoorontsteking

Antibiotica hebben in regel bij kinderen en volwassenen geen klinisch relevant effect op het voorkomen van complicaties, noch op de duur en de ernst van de klachten. Voor specifieke subpopulaties wordt wel een uitzondering gemaakt.
Orale antibiotica hebben een klinisch relevant effect op de duur van de ziekte bij kinderen jonger dan 2 jaar met

een bilaterale acute otitis media en bij kinderen met acute oorontsteking met loopoor. Men kan hier kiezen voor antibiotica uit comfortoverwegingen rekening houdend met het ongemak van het kind en de verwachtingen van de (ouders van de) patiënt (Mokrane et al., 2021).
Een acute otitis media bij kinderen met **trommelvliesbuisjes** uit zich in een etterige oorloop die gemiddeld 12 dagen duurt. Het toedienen van antibiotica (lokaal of oraal) kan de duur verkorten tot minder dan zeven dagen. Weeg samen met de ouders van het kind voor- en nadelen van antimicrobiële behandeling af. Voor niet-gecompliceerde oorloop bij het kind met trommelvliesbuisjes blijken lokale antibiotica werkzamer dan orale (Mokrane et al., 2021).

11.5.2.2.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Schrijf geen antibiotica voor aan kinderen of volwassenen zonder mineure of majeure risicofactoren op complicaties, zonder ernstige ziektetekenen of die niet behoren tot een subgroep met een belangrijker gunstig effect van antibiotica (GRADE 1A).

Orale antibiotica zijn geïndiceerd bij:

- bij kinderen met acute otitis media die gepaard gaat met forse symptomen: hoge koorts (>39°C), ernstige pijn die niet reageert op pijn- en koortswering, en/of duidelijke impact op eten en slapen (CA).
- bij kinderen en volwassenen met een majeure risicofactor voor complicaties: cochleair implantaat, ooroperaties in de recente voorgeschiedenis (uitgezonderd trommelvliesbuisjes), immuun gecompromitteerde patiënt (zie concept inleiding) (CA).
- wanneer bij kinderen na 3 dagen pijnstilling in voldoende hoge dosering en frequentie nog geen verbetering is opgetreden van de koorts en/of de pijn (CA).

Overweeg een oraal antibioticum bij:

- Kinderen van 3 tot 6 maanden (GPS).
- Kinderen van 6 maanden tot 2 jaar met een dubbelzijdige acute otitis media (GRADE 2B).
- Kinderen ouder dan 6 maanden die bij de eerste presentatie van een episode van acute otitis media een loopoor hebben als gevolg van een spontane trommelvliesperforatie (GRADE 2B).
- Kinderen en volwassenen met mineure risicofactoren (anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, syndroom van Down, minder recente ooroperaties (uitgezonderd trommelvliesbuisjes)) (CA).

Overweeg lokale antibiotica bij een loopoor bij kinderen met trommelvliesbuisjes en zonder systemische symptomen of risicofactoren (GRADE 2C).
Het meegeven van een **uitgesteld** antibioticavoorschrift wordt afgeraden (GRADE 1B).

11.5.2.2.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijs onmiddellijk naar de spoedgevallendienst (CA):

- kinderen <3 maanden
- bij alarmsymptomen:
  - tekenen van een ernstige systemische infectie (sepsis)
  - tekenen/symptomen die een acute complicatie van AOM suggereren, zoals meningitis of mastoïditis.
  - kinderen met een acute otitis media die gepaard gaan met ernstige algemene symptomen en een IgE-gemedieerde penicillineallergie (zie antimicrobiële behandeling).

Verwijs naar de NKO-arts:

- als 48 uur na het starten van de step up behandeling geen verbetering is opgetreden (CA).
- aanhoudend loopoor na een antibioticabehandeling (CA).
- aanhoudende trommelvliesperforatie 6 weken na optreden van acuut loopoor (CA).

11.5.2.2.3. Antimicrobiële behandeling: oraal

11.5.2.2.4. Antimicrobiële behandeling: lokaal

11.5.2.2.5. Referenties

- Alrwisan, A., Antonelli, P. J., & Winterstein, A. G. (2017). Quinolone Ear Drops After Tympanostomy Tubes and the Risk of Eardrum Perforation: A Retrospective Cohort Study. Clinical Infectious Diseases, 64(8), 1052–1058. *https://doi.org/10.1093/cid/cix032*
- Chao, J. H., Kunkov, S., Reyes, L. B., Lichten, S., & Crain, E. F. (2008). Comparison of two approaches to observation therapy for acute otitis media in the emergency department. Pediatrics, 121(5), e1352-6. https://doi.org/10.1542/peds.2007-2278
- Heslop, A., Lildholdt, T., Gammelgaard, N., & Ovesen, T. (2010). Topical ciprofloxacin is superior to topical saline and systemic antibiotics in the treatment of tympanostomy tube otorrhea in children: The results of a randomized clinical trial. The Laryngoscope, 120(12), 2516–2520. *https://doi.org/10.1002/lary.21015*
- Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne: le 18 nov. 2016
- Mokrane, S., Keijzer, J.-H., Van Royen, P., Dekker, N., Goossens, M., Vanderveken, O., De Sutter, A., Mehta, R., Ducène, C., Sousa, A., & Boulad, M. (2021). Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn; 2021.https://www.worel.be/
- NICE. (2022). NICE guideline [NG91]: Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. *https://www.nice.org.uk/guidance/ng91*
- NICE. (2023). NICE guideline [NG91]: Otitis media with effusion in under 12s. *https://www.nice.org.uk/guidance/ng233*
- Rovers, M. M., Glasziou, P., Appelman, C. L., Burke, P., McCormick, D. P., Damoiseaux, R. A., Gaboury, I., Little, P., & Hoes, A. W. (2006a). Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. Lancet (London, England), 368(9545), 1429–1435. *https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69606-2*
- Rovers, M. M., Glasziou, P., Appelman, C. L., Burke, P., McCormick, D. P., Damoiseaux, R. A., Gaboury, I., Little, P., & Hoes, A. W. (2006b). Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. Lancet (London, England), 368(9545), 1429–1435. *https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69606-2*
- Spurling, G. K., Dooley, L., Clark, J., & Askew, D. A. (2023). Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub6*
- Venekamp, R. P., Sanders, S. L., Glasziou, P. P., Del Mar, C. B., & Rovers, M. M. (2015). Antibiotics for acute otitis media in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(6), CD000219. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000219.pub4*
- Venekamp, R. P., Sanders, S. L., Glasziou, P. P., & Rovers, M. M. (2023). Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(12). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000219.pub5*

11.5.2.3. Acute rhinosinusitis

Het onderscheid tussen niet-ernstige acute rinosinusitis, met of zonder bacteriële surinfectie, is klinisch moeilijk te maken. Spontane genezing is de regel bij acute rinosinusitis. Meestal verdwijnt de eventuele koorts na een vijftal dagen en nemen ook de andere klachten spontaan af na enkele dagen tot een week. Antibiotica beschermen niet tegen ernstige complicaties bij niet-ernstige acute rinosinusitis en beïnvloeden de genezingsduur weinig.

Bij jonge kinderen (onder de 5 jaar) is de sinus maxillaris zo klein ten opzichte van de neusholte dat deze te verwaarlozen is en de frontale sinussen vormen zich vanaf de leeftijd van 8 jaar (Lee et al., 2022). Het is daarom bij deze jonge kinderen niet zinvol over rinosinusitis te spreken. Met rinosinusitis bij het kind bedoelen we een klinisch beeld van neusobstructie of -congestie, gekleurde neusloop en/of hoest (zowel overdag als 's nachts), dat

zich voordoet bij klachten die langer dan 10 dagen aanhouden, bij klachten die na 5 dagen verergeren, of bij een initieel ernstig ziek zijn.

11.5.2.3.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Geef geen antibiotica bij niet-ernstige acute rinosinusitis bij volwassenen (GRADE 1A) of kinderen (GRADE 1B).
Antibiotica zijn geïndiceerd bij (CA):

11.5.2.3.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijs de patiënt door naar de tweede lijn (NKO-arts, neuroloog of pediater) (CA):
Onderstaande symptomen/tekenen kunnen wijzen op een complicatie:

11.5.2.3.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.3.4. Referenties

- Conway, S. J., Mueller, G. D., & Shaikh, N. (2024). Antibiotics for Acute Sinusitis in Children: A Meta-Analysis. Pediatrics, 153(5). *https://doi.org/10.1542/peds.2023-064244*
- Cronin, M. J., Khan, S., & Saeed, S. (2013). The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. Archives of Disease in Childhood, 98(4), 299–303. *https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302983*
- Garbutt, J. M., Goldstein, M., Gellman, E., Shannon, W., & Littenberg, B. (2001). A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. Pediatrics, 107(4), 619–625. *https://doi.org/10.1542/peds.107.4.619*
- Lee, S., Fernandez, J., Mirjalili, S. A., & Kirkpatrick, J. (2022). Pediatric paranasal sinuses-Development, growth, pathology, & functional endoscopic sinus surgery. Clinical Anatomy (New York, N.Y.), 35(6), 745–761. *https://doi.org/10.1002/ca.23888*
- Lemiengre, M. B., van Driel, M. L., Merenstein, D., Liira, H., Mäkelä, M., & De Sutter, A. I. (2018). Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(9). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD006089.pub5*
- Lemiengre, M., Keijzer, J.-H., Goossens, M., De Coninck, L., Van Royen, P., Baert, M., & De Sutter, A. (2023). Acute rinosinusitis. *https://www.worel.be/*
- Venekamp, R., De Sutter, A., Sachs, A., Bons, S., Wiersma, T., & De Jongh, E. (2024). NHG-standaard: Acute rhinosinusitis. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-rhinosinusitis*

11.5.2.4. Acute epiglottitis

Er wordt geen ambulante therapie gestart bij acute epiglottitis (GRADE 1C*).
Epiglottitis is een urgentie en vereist **onmiddellijke opname** zodat bij evolutie naar een levensbedreigende luchtwegobstructie intubatie of tracheotomie mogelijk is.
In het ziekenhuis wordt zo snel mogelijk een intraveneuze behandeling met antibiotica gestart.
Na invoering van de Hib-vaccinatie is de incidentie van epiglottitis afgenomen en wordt epiglottitis relatief vaker bij volwassenen gediagnosticeerd.

11.5.2.4.1. Referenties

- WOREL 'Acute keelpijn' 2017. Odeurs Philippe, Matthys Jan, De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from *https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf*
- NHG - Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaij BK, Zwart S. Acute keelpijn 2015

11.5.2.5. Laryngitis stridulosa

Laryngitis stridulosa is een virale aandoening met meestal een gunstig klinisch verloop binnen de 24u.
Antibiotica zijn niet geïndiceerd bij laryngitis stridulosa(GRADE 1C*).

11.5.2.5.1. Referenties

- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from *https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf*
- NHG - Verheij ThJM, H.R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).
- Laryngite aiguë : effet symptomatique de la corticothérapie
- Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 134

11.5.2.6. Acute infecties van de lage luchtwegen bij kinderen

Bij baby's en jonge kinderen van 1 maand tot 5 jaar zijn virussen de belangrijkste oorzaak van een pneumonie (Ebeledike & Ahmad, 2025). Bij een kind jonger dan 2 jaar kunnen hoge koorts (meer dan 39°C) en/of aanhoudende focale crepitaties een pneumonie meer waarschijnlijk maken tov bronchiolitis (NICE, 2021).
De werkdiagnose **bacteriële pneumonie is een klinische diagnose** die zich kenmerkt door klachten als koorts, kortademigheid/verhoogde ademarbeid, verhoogde ademfrequentie, focale crepitaties, focale demping, anorexie en lethargie.
Bronchiolitis komt voor bij jonge kinderen (< 2 jaar) en wordt veroorzaakt door respiratoire virussen (bijvoorbeeld RSvirus, rinovirus). Het begint meestal met hoesten en rinorroe en vervolgens ontstaat een piepende ademhaling met bij auscultatie een verlengd expirium en bilateraal piepen en crepitaties. Er kan koorts zijn. Het beeld kan mild zijn, maar leidt soms tot apneus, ernstige tachypneu of dyspneu en/of dehydratie (De Bont et al., 2024).
Aanvullend onderzoek naar verwekkers van bronchiolitis zoals RS-virus heeft geen consequenties voor het beleid en wordt daarom niet aanbevolen (CA).

11.5.2.6.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Start een antibioticum bij aanwijzingen voor een bacteriële pneumonie.
Geef geen antibiotica voor bronchiolitis.
Geef in de regel geen antibiotica bij acuut hoesten zonder aanwijzingen voor een bacteriële pneumonie (CA).
Overweeg* het voorschrijven van antibiotica bij patiënten met symptomen van lage luchtweginfectie en met risicofactoren voor een ernstig beloop (CA):

- Leeftijd <3 maanden.
- Aanwezigheid van relevante co-morbiditeit (ernstige hart–en longaandoeningen, diabetes mellitus, neurologische aandoeningen, ernstige lever –of nierinsufficiëntie).
- Immuun gecompromitteerde patiënt (zie concept inleiding).
- (Ex-)prematuriteit.

* Weeg volgende factoren af: ernst van de risicofactoren, voorgeschiedenis, kwetsbaarheid, mate van ziek zijn en ernst van de klachten, hoogte van CRP (indien bepaald), de mogelijke meerwaarde voor de patiënt (voorkomen complicaties, vermindering klachten) versus de nadelen (medicalisering, bijwerkingen, toename resistentie).

11.5.2.6.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijzing via spoed naar kinderarts (CA):

- ernstig ziek (bijvoorbeeld tachypnoe*, dyspneu, hypoxemie, hypotensie, tachycardie, verwardheid en/of sufheid)
- kortdurende ademstops
- stridor bij zuigeling < 6 maanden
- hoorbare ademhaling met kwijlen

- zwak, op hoge toon of continu huilen
- < 50% drinken, > 12 uur geen mictie
- bronchiolitis bij zuigeling < 3 maanden
- pneumonie bij zuigeling < 6 maanden
- aspiratiepneumonie
- aspiratie van corpus alienum
- kinderen met een (vermoeden van) bacteriële pneumonie en een IgE-gemedieerde penicillineallergie (zie antimicrobiële behandeling).
- bij snelle verslechtering of bij onvoldoende verbetering 48 tot 72 uur na start antibiotica.

*WHO criteria: > 60 ademhalingen/minuut bij zuigeling < 2 maanden; > 50 ademhalingen/minuut bij zuigelingen tussen 2 en 11 maanden; > 40 ademhalingen/minuut bij kinderen > 11 maanden

Consulteer of verwijs naar de longarts, medisch microbioloog, internist-infectioloog bij een sterk vermoeden van legionella of een resistente kiem (CA).

11.5.2.6.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.6.4. Referenties

- De Bont, E., Greving, J., Kurver, M., Van der Mooren, F., Van de Pol, A., Prins, J., Schot, M., Verheij, T., & Weersma, R. (2024). NHGstandaard: Acuut hoesten. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten
- Ebeledike, C., & Ahmad, T. (2025). Pediatric Pneumonia.
- Farley, R., Spurling, G. K., Eriksson, L., & Del Mar, C. B. (2014). Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD005189.pub4*
- Gardiner, S. J., Gavranich, J. B., & Chang, A. B. (2015). Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(1). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004875.pub5*
- Li, Q., Zhou, Q., Florez, I. D., Mathew, J. L., Shang, L., Zhang, G., Tian, X., Fu, Z., Liu, E., Luo, Z., & Chen, Y. (2022). Short-Course vs LongCourse Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere CommunityAcquired Pneumonia. JAMA Pediatrics, 176(12), 1199. *https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4123*
- Lodha, R., Kabra, S. K., & Pandey, R. M. (2013). Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004874.pub4*
- Maimon, N., Nopmaneejumruslers, C., & Marras, T. K. (2008). Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. European Respiratory Journal, 31(5), 1068–1076. *https://doi.org/10.1183/09031936.00109007*
- NICE. (2021). NICE guideline [NG9] Bronchiolitis in children: diagnosis and management. *https://www.nice.org.uk/guidance/ng9*
- Smith, S. M., Fahey, T., Smucny, J., & Becker, L. A. (2017). Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017

11.5.2.7. Acute infecties van de lage luchtwegen bij volwassenen

Pneumonie is een klinische diagnose die zich kenmerkt door klachten als koorts, kortademigheid/verhoogde ademarbeid, verhoogde ademfrequentie, focale crepitaties, anorexie en lethargie.

Een CRP-bepaling is meestal niet nodig bij patiënten met acuut hoesten, aangezien de huisarts op basis van het klinische beeld vaak goed in kan schatten of de patiënt wel of geen pneumonie heeft. Bij vermoeden van pneumonie, vooral bij mogelijke complicaties, kan een aanvullende RX-thorax of echografie worden overwogen.

Bij patiënten zonder risicofactoren voor een ernstig beloop kan bij twijfel over wel of geen bacteriële pneumonie een CRP-bepaling worden overwogen.

- CRP < 20 mg/L: pneumonie onwaarschijnlijk;
- CRP 20-100 mg/L: twijfel;
- CRP > 100 mg/L: pneumonie waarschijnlijk.

11.5.2.7.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Start een antibioticum bij aanwijzingen voor een **pneumonie**.
Geef in de regel geen antibiotica bij acuut hoesten zonder aanwijzingen voor een pneumonie (acute bronchitis).
Bij patiënten met symptomen van lage luchtweginfectie en risicofactoren voor ernstig beloop ligt de drempel voor antibioticavoorschrift lager, zie toelichting (CA):

- leeftijd > 75 jaar
- aanwezigheid van relevante co-morbiditeit (ernstige hart –en longaandoeningen, ongecontroleerde diabetes mellitus,neurologische aandoeningen, ernstige lever –of nierinsufficiëntie)
- immuungecompromitteerde patiënten

Toelichting: *Weeg bij het al dan niet voorschrijven van antibiotica bij symptomen van lage luchtweginfectie en met risicofactoren voor een ernstig beloop volgende factoren af: ernst van de risicofactoren, voorgeschiedenis, kwetsbaarheid, mate van ziek zijn en ernst van de klachten, hoogte van CRP (indien bepaald), de mogelijke meerwaarde voor de patiënt (voorkomen complicaties, vermindering klachten) versus de nadelen (medicalisering, bijwerkingen, toename resistentie).*

11.5.2.7.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijs met spoed:

- patiënten die ernstig ziek zijn (bijvoorbeeld tachypneu (bv geen volzinnen meer kunnen spreken), dyspneu, hypoxemie, hypotensie, tachycardie, verwardheid en/of sufheid) (CA)
- bij snelle verslechtering of bij onvoldoende verbetering 48 tot 72 uur na start antibiotica (zie antimicrobiële behandeling).

Overleg laagdrempelig met de behandelend medisch specialist bij immuun gecompromitteerde patiënten (zie concept inleiding) (CA).
Consulteer of verwijs naar de longarts, medisch microbioloog, internist-infectioloog bij een sterk vermoeden van legionella of een resistente kiem (CA).

11.5.2.7.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.7.4. Referenties

- De Bont, E., Greving, J., Kurver, M., Van der Mooren, F., Van de Pol, A., Prins, J., Schot, M., Verheij, T., & Weersma, R. (2024). NHGstandaard: Acuut hoesten. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten*
- Gardiner, S. J., Gavranich, J. B., & Chang, A. B. (2015). Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(1). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004875.pub5*
- López-Alcalde, J., Rodriguez-Barrientos, R., Redondo-Sánchez, J.,Muñoz-Gutiérrez, J., Molero García, J. M., Rodríguez-Fernández, C., Heras-Mosteiro, J., Marin-Cañada, J., Casanova-Colominas, J., Azcoaga-Lorenzo, A., Hernandez Santiago, V., & Gómez-García, M. (2018). Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(9). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD009070.pub2*
- Maimon, N., Nopmaneejumruslers, C., & Marras, T. K. (2008). Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. European Respiratory Journal, 31(5), 1068–1076. *https://doi.org/10.1183/09031936.00109007*
- Pakhale, S., Mulpuru, S., Verheij, T. J., Kochen, M. M., Rohde, G. G., & Bjerre, L. M. (2014). Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014 (10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD002109.pub4*

11.5.2.8. Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden (COPD)

Een exacerbatie van COPD kan zowel viraal, bacterieel als omgeving (luchtvervuiling, warmte…) gerelateerd zijn. Het beleid hangt af van de ernst van de exacerbatie (mild, matig of ernstig), de ernst van de onderliggende COPD, de verbetering na initiële inhalatiemedicatie en infectietekens.

Classificatie COPD-exacerbatie (GOLD, 2025):

- Mild: reageert goed op kortwerkende bronchodilatatie
- Matig: nood aan corticosteroïden en mogelijks antibiotica
- Ernstig: nood aan hospitalisatie of consultatie via spoed.

Het nut van antibiotica is onderbouwd bij klinische tekens van een bacteriële infectie. Onnodig voorschrijven van antibiotica bij een COPD-exacerbatie komt frequent voor. Er is geen éénduidige onderbouwing voor een CRP-bepaling in het kader van een COPD-exacerbatie. Data van een RCT (Butler et al., 2019) met 653 patiënten toonde een reductie in antibioticagebruik zonder een toegenomen risico in de groep die een CRP test onderging. Een CRP test kan overwogen worden bij patiënten met een matige tot ernstige COPD-exacerbatie bij wie de huisarts twijfelt over de noodzaak van een antibioticum (GOLD, 2025).

11.5.2.8.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een COPD-exacerbatie.
Geef bij een matige COPD-exacerbatie die onvoldoende verbeterd met kortwerkende bronchodilatatie, antibiotica bij:

- Een toename in sputumpurulentie met een toename in kortademigheid en/of sputumvolume.
- Kwetsbare patiënten (Zie Infecties lage luchtwegen bij volwassenen: Indicaties voor antimicrobiële behandeling), of patiënten met een reeds bekende ernstige bronchusobstructie (CA).
- Bij een voorgeschiedenis van een ernstige COPD (= ten minste 2 exacerbaties behandeld met antibiotica en/of systemische corticosteroïden in het afgelopen jaar of ten minste 1 exacerbatie waarvoor ziekenhuisopname of bezoek aan de spoedeisende hulp nodig was in het afgelopen jaar) (CA)

11.5.2.8.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijs naar spoed:

- Als de patiënt ABCDE instabiel is (cyanose, bewustzijnsdaling, uitputting).
- Tekenen van een ernstige COPD-exacerbatie: (toename van) dyspneu in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen; versnelde hartslag (> 100/min); hoge ademarbeid (hoge ademfrequentie of gebruik van hulpademhalingsspieren); zuurstofsaturatie < 92% (tenzij patiënt bekend is met lagere saturatiewaarden).

EN één van de volgende criteria:

- Als na de inhalaties geen verbetering optreedt
- Bij onvoldoende zorgmogelijkheden thuis
- Bij ernstige en/of slecht gecontroleerde interfererende comorbiditeit (hartfalen, diabetes mellitus, aritmie, …)
- Bij risicofactoren voor een ernstig beloop (CA):
  - Kwetsbare oudere
  - Beloop bij eerdere ziekenhuisopname

Zie ook Infecties lage luchtwegen bij volwassenen: Indicaties voor verwijzing.

11.5.2.8.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.8.4. Referenties

- Bischoff, E., Bouma, M., Broekhuizen, L., Donkers, J., Hallensleben, C., De Jong, J., Snoeck-Stroband, J., In 't Veen, J., Van Vugt, S., & Wagenaar, M. (2022). NHG-Standaard COPD. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/copd*
- Borgdorff, H., Bosch, A., Bouma, M., Greving, J., Van Haastert-Jap Tjoen San, L., Hooymans, C., De Jong, J., Nijs, M., Rutten, M., Seggers, J.,Tameeris, E., & Visser, P. (2025). NHG-behandelrichtlijn: Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisendesituaties#volledige-tekst-richtlijnen-beleid-bij-ernstige-longaanval
- Butler, C. C., Gillespie, D., White, P., Bates, J., Lowe, R., Thomas-Jones, E., Wootton, M., Hood, K., Phillips, R.,

Melbye, H., Llor, C., Cals, J. W. L., Naik, G., Kirby, N., Gal, M., Riga, E., & Francis, N. A. (2019). C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. The New England Journal of Medicine, 381(2), 111–120. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803185*
- De Bont, E., Greving, J., Kurver, M., Van der Mooren, F., Van de Pol, A., Prins, J., Schot, M., Verheij, T., & Weersma, R. (2024). NHG-standaard: Acuut hoesten. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten*
- GOLD. (2025). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report. https://goldcopd.org/2025-gold-report/
- Llor, C., Moragas, A., Miravitlles, M., Mesquita, P., & Cordoba, G. (2022). Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and metaanalysis. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 72, 102111. *https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102111*
- López-Alcalde, J., Rodriguez-Barrientos, R., Redondo-Sánchez, J., Muñoz-Gutiérrez, J., Molero García, J. M., Rodríguez-Fernández, C., Heras-Mosteiro, J., Marin-Cañada, J., Casanova- Colominas, J., AzcoagaLorenzo, A., Hernandez Santiago, V., & Gómez-García, M. (2018). Shortcourse versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(9). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD009070.pub2*
- Miravitlles, M., Kruesmann, F., Haverstock, D., Perroncel, R., Choudhri, S. H., & Arvis, P. (2012). Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. The European Respiratory Journal, 39(6), 1354–1360. *https://doi.org/10.1183/09031936.00042111*
- Pakhale, S., Mulpuru, S., Verheij, T. J., Kochen, M. M., Rohde, G. G., & Bjerre, L. M. (2014). Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD002109.pub4*
- Stockley, R. A., O'Brien, C., Pye, A., & Hill, S. L. (2000). Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest, 117(6), 1638–1645. *https://doi.org/10.1378/chest.117.6.1638*

11.5.2.9. Influenza (seizoensgriep)

Antivirale middelen hebben in regel bij kinderen en volwassenen geen klinisch relevant effect op het voorkomen van complicaties, noch op de duur en de ernst van de klachten.
Voor specifieke subpopulaties met een zeer hoog risico op een ernstig beloop dienen de voor- en nadelen te worden besproken van eventuele behandeling of postexpositie profylaxis als de patiënt contact opneemt kort na het ontstaan van symptomen of kort na contact met een geïnfecteerde persoon.
Afwegingen voor postexpositieprofylaxe zijn dat oseltamivir mogelijks een influenzavirusinfectie kan voorkomen maar dat het wel bijwerkingen kan geven (voornamelijk misselijkheid en braken) en kosten met zich meebrengt. Als er bij deze zeer beperkte groep gekozen wordt voor een behandeling of postexpositieprofylaxe wordt deze best direct gestart, ongeacht influenza vaccinatiestatus, en gestopt bij een negatieve PCR voor influenza.

11.5.2.9.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Indicaties voor antimicrobiële behandeling
We bevelen **behandeling met antivirale middelen niet aan** bij patiënten met (vermoeden van) influenza.
Overweeg oseltamivir alleen bij patiënten met een **zeer hoog risico** op een ernstig beloop, ongeacht vaccinatiestatus, bij voorkeur < 48 uur na de start van de symptomen (CA):

- Patiënten met een ernstig verminderde afweer, bijvoorbeeld als gevolg van recente chemotherapie of een ernstige afweerstoornis, die onder behandeling zijn van een medisch specialist.
- Patiënten met ernstig lever- of nierfalen of ernstige cardiale of pulmonale aandoeningen, die ondanks medicatie een grote kans hebben op decompensatie.
- Kwetsbare ouderen met een score van 5, 6 of 7 (mild, matig, ernstig frail) op de clinical frailty scale (Rockwood et al., 2005).

Indicaties voor postexpositieprofylaxe
We bevelen postexpositieprofylaxe niet aan na contact met een persoon met (vermoeden van) influenza.
Overweeg oseltamivir als postexpositieprofylaxe alleen bij patiënten met een **zeer hoog risico** op een ernstig

beloop, ongeacht vaccinatiestatus, bij voorkeur < 48 uur na contact met de geïnfecteerde persoon (bvb. bewezen influenzavirusinfectie in het huishouden):

- Patiënten met een ernstig verminderde afweer, bijvoorbeeld als gevolg van recente chemotherapie of een ernstige afweerstoornis, die onder behandeling zijn van een medisch specialist.
- Patiënten met ernstig lever- of nierfalen of ernstige cardiale of pulmonale aandoeningen, die ondanks medicatie een grote kans hebben op decompensatie.
- Kwetsbare ouderen met een score van 5, 6 of 7 (mild, matig, ernstig frail) op de clinical frailty scale (Rockwood et al., 2005).

11.5.2.9.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijs een kind met spoed bij (CA):

- ernstig ziek (bijvoorbeeld tachypnoe*, dyspneu, hypoxemie, hypotensie, tachycardie, verwardheid en/of sufheid)
- kortdurende ademstops
- stridor bij zuigeling < 6 maanden
- hoorbare ademhaling met kwijlen
- zwak, op hoge toon of continu huilen
- < 50% drinken, > 12 uur geen mictie
- bronchiolitis bij zuigeling < 3 maanden
- pneumonie bij zuigeling < 6 maanden

*WHO criteria: > 60 ademhalingen/minuut bij zuigeling < 2 maanden; > 50 ademhalingen/minuut bij zuigelingen tussen 2 en 11 maanden; > 40 ademhalingen/minuut bij kinderen > 11 maanden.

Verwijs een volwassene met spoed:

- patiënten die ernstig ziek zijn (bijvoorbeeld tachypneu (bv geen volzinnen meer kunnen spreken), dyspneu, hypoxemie, hypotensie, tachycardie, verwardheid en/of sufheid) (CA)

Verwijs bij toenemende of persisterende klachten, met name bij patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop (CA).

Overleg laagdrempelig met de behandelend medisch specialist bij immuun gecompromitteerde patiënten (zie concept inleiding) (CA).

11.5.2.9.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.9.4. Referenties

- Bouma, M., Cals, J., Greving, J., Jongerius, S., Loogman, M., Nijs, M., Van de Pol, A., Riezebos-Brilman, A., Spijkers, K., Van de Veerdonk, F., & Venekamp, R. (2022). NHG-behandelrichtlijn: Influenza (laatste aanpassing juli 2024). *https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/influenza*
- Butler, C. C., van der Velden, A. W., Bongard, E., Saville, B. R., Holmes, J., Coenen, S., Cook, J., Francis, N. A., Lewis, R. J., GodyckiCwirko, M., Llor, C., Chlabicz, S., Lionis, C., Seifert, B., Sundvall, P.-D., Colliers, A., Aabenhus, R., Bjerrum, L., Jonassen Harbin, N., … Verheij, T. J. (2020). oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomized controlled trial. Lancet (London, England), 395(10217), 42–52. *https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32982-4*
- Jefferson, T., Jones, M. A., Doshi, P., Del Mar, C. B., Hama, R., Thompson, M. J., Spencer, E. A., Onakpoya, I., Mahtani, K. R., Nunan, D., Howick, J., & Heneghan, C. J. (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(4), CD008965. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4*
- McLean, H. Q., Belongia, E. A., Kieke, B. A., Meece, J. K., & Fry, A. M. (2015). Impact of Late oseltamivir Treatment on Influenza Symptoms in the Outpatient Setting: Results of a Randomized Trial. Open Forum Infectious Diseases, 2(3), ofv100. *https://doi.org/10.1093/ofid/ofv100*
- Peters, P. H., Gravenstein, S., Norwood, P., De Bock, V., Van Couter, A., Gibbens, M., von Planta, T. A., & Ward, P. (2001). Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older

population. Journal of the American Geriatrics Society, 49(8), 1025–1031. *https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49204.x*
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne, 173(5), 489–495. *https://doi.org/10.1503/cmaj.050051*

11.5.2.10. Verkoudheid

Antibiotica zijn niet geïndiceerd bij verkoudheid (GRADE 1A).
Er is op dit ogenblik evenmin een antiviraal middel beschikbaar waarvan aangetoond werd dat het verkoudheden en/of complicaties kan voorkomen of leidt tot een sneller hervatten van de dagelijkse activiteiten. **Bijgevolg is er geen indicatie om antivirale middelen te gebruiken** (GRADE 1C*).

11.5.2.10.1. Referenties

- Kenealy, T., & Arroll, B. (2013). Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. The Cochrane database of systematic reviews(6), Cd000247. doi:10.1002/14651858.CD000247.pub3
- Harris, A. M., Hicks, L. A., & Qaseem, A. (2016). Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine, 164*(6), 425-434. doi:10.7326/m15-1840

11.5.2.11. Pertussis (kinkhoest)

Behandeling met antibiotica leidt bij kinderen > 1 jaar en bij volwassenen vermoedelijk niet tot relevante verkorting van de ziekteduur of vermindering van de symptomen. Behandeling met antibiotica kan er wel voor zorgen dat de bacterie sneller verdwijnt en dat daardoor secundaire besmetting van risicopersonen voorkomen wordt. Het doel van een behandeling is het beschermen van risicopersonen, zie Stroomschema postexpositie maatregelen.
Omwille van de mogelijke aanwezigheid van kwetsbare personen in **kinderdagverblijven**, zoals zuigelingen die nog niet volledig gevaccineerd zijn, worden kinderen of personeel met een epidemiologisch gelinkte of bevestigde kinkhoest geweerd uit kinderdagverblijven gedurende 48 uur na het starten van de antibioticabehandeling of gedurende 14 dagen vanaf het begin van het hoesten Indien zij niet worden behandeld, adviseren we een wering van 14 dagen vanaf het begin van het hoesten (Departement Zorg Vlaanderen, 2024).
In België wordt de moeder tussen de 24e en 32e zwangerschapsweek gevaccineerd tegen kinkhoest wat haar kind in principe beschermt tot het zelf gevaccineerd wordt op 8, 12 en 16 weken (Departement Zorg Vlaanderen, 2024).
Uitzonderingen waarbij er onvoldoende bescherming is ondanks maternale vaccinatie zijn:
- < 2 weken tussen maternale vaccinatie en geboorte
- prematuriteit <37 weken
- gebruik van immunosuppressiva tijdens zwangerschap
- wisseltransfusie bij baby

Na maternale DKT (Difterie Kinkhoest en Tetanus) -vaccinatie is de overdracht van antistoffen van moeder naar kind meestal zo goed, dat het kind gedurende de eerste 3 maanden na de geboorte goed beschermd is tegen kinkhoest (Amirthalingam et al., 2023) via detail nr. 29 (De Bont et al., 2024).
Meld (een vermoeden van) kinkhoest binnen 24 u aan de dienst infectieziekten van uw gewest (Departement Zorg (Vlaams gewest) AVIQ (Waals gewest) of Vivalis (Brussels hoofdstelijk gewest)

11.5.2.11.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Geef geen antimicrobiële behandeling bij kinderen > 1 jaar en volwassenen. Bij (vermoeden van) kinkhoest bij zuigelingen (<1 jaar)
Indicaties voor profylactische maatregelen
Stel postexpositiemaatregelen* in als in het gezin van de patiënt met (vermoeden van) kinkhoest (de indexpatiënt) een niet of onvolledig beschermde zuigeling <12 maanden of een zwangere >34 weken zonder

maternale vaccinatie aanwezig is, zie stroomschema.
*Deze postexpositiemaatregelen zijn:

- Antibiotica voor alle gezinsleden
- Antibiotica bij de indexpatiënt indien <3 weken na
- Bij een onbeschermde zwangere >34 weken: maternale vaccinatie

Stroomschema postexpositiemaatregelen

Risicopersoon in gezin van patiënten met kinkhoest	**Maternale vaccinatie tijdens zwangerschap**	**Kind volgt basis vaccinatieschema**	**Beleid**
Kind tot 1 maand	Nee	n.v.t.	Consulteer kinderarts en antibiotica voor alle gezinsleden
Ja	n.v.t.	Consulteer kinderarts	
Kind > 1 maand tot < 5 maand	Nee / Ja	Nee	Antibiotica voor alle gezinsleden
Nee	Ja	Antibiotica voor alle gezinsleden	
Ja	Ja	Afwachtend beleid	
Kind van 5 tot 12 maand	Nee / Ja	Nee	Antibiotica voor alle gezinsleden
Nee / Ja	Ja	Afwachtend beleid	
Zwangere > 34 weken	Nee	n.v.t.	Antibiotica voor zwangere en alle gezinsleden en adviseer alsnog maternale vaccinatie.

11.5.2.11.2. Indicaties voor verwijzing

Bij (vermoeden van) kinkhoest (CA):

- Verwijs direct bij zuigelingen < 6 maanden
- Consulteer of verwijs bij zuigelingen van 6 tot 12 maanden
- Verwijs direct bij ernstige symptomatologie onafhankelijk van de leeftijd (zie verwijscriteria lage luchtweginfecties bij kinderen (hyperlink) of volwassenen (hyperlink)

Na contact met een persoon met (vermoeden van) pertussis (CA):

Consulteer of verwijs zuigelingen < 1 maand (zie stroomschema)

11.5.2.11.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.11.4. Referenties

- Altunaiji, S., Kukuruzovic, R., Curtis, N., & Massie, J. (2007). Antibiotics for whooping cough (pertussis). The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(3), CD004404. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004404.pub3*
- Amirthalingam, G., Campbell, H., Ribeiro, S., Stowe, J., Tessier, E., Litt, D., Fry, N. K., & Andrews, N. (2023). Optimization of Timing of Maternal Pertussis Immunization From 6 Years of Postimplementation Surveillance Data in England. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 76(3), e1129–e1139. *https://doi.org/10.1093/cid/ciac651*
- De Bont, E., Greving, J., Kurver, M., Van der Mooren, F., Van de Pol, A., Prins, J., Schot, M., Verheij, T., & Weersma, R. (2024). NHGstandaard: Acuut hoesten. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten

- Departement Zorg Vlaanderen. (2024). Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis - Kinkhoest. Basistekst: LCI/Gr 03/2005, Laatst gewijzigd 12/2018 Vlaamse versie: Laatst gewijzigd 09/2024. https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2023- 03/Pertussis_2023.pdf

11.5.3. Huid en weke delen

11.5.3.1. Acne

11.5.3.1.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Niet-antibiotische middelen zijn de basisbehandeling voor elke vorm van acne en worden in geval van het opstarten van een antibiotische behandeling geassocieerd om **resistentievorming** te vermijden en het behandeleffect te verhogen (GRADE 1A).
Comedonen acne wordt enkel met niet-antibiotische topische middelen behandeld (GRADE 1A).
Bij milde tot matige papulopustuleuze acne kunnen hieraan lokale antibiotica worden toegevoegd. (GRADE 1A).
Bij ernstige papulopustuleuze acne kan direct gestart worden met orale antibiotica (GRADE 1A). Ook deze moeten worden gecombineerd met lokale niet-antibiotische behandeling.

11.5.3.1.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.1.3. Referenties

- Acné - Premiers Choix Prescrire, actualisation novembre 2018. Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- Kim, J.E., et al., Comparison of the Efficacy of Azithromycin Versus Doxycycline in Acne Vulgaris: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Annals of Dermatology, 2018. 30(4): p. 417-426.
- Acne - Nationale richtlijn – 2017. *https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b*
- NHG - Bruinsma M, J. A., De Ruijter W, Verhoeven ICL, Verstappen V, Van Vugt SF, Wiersma TJ, Van der Zee HH. (2017). NHG-Standaard Acne (Derde herziening).
- Zaenglein, A.L., et al., Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. 74(5): p. 945-973.e33.

11.5.3.2. Impetigo

11.5.3.2.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Bij beperkte letsels volstaat behandeling met een topisch antibioticum (GRADE 1A). Bij uitgebreide letsels, falen van de lokale behandeling, adenopathieën of systemische symptomen, worden antibiotica per os gebruikt (GRADE 1C*).
Bij frequent recidiverende of therapieresistente infecties of bij aantasting van meerdere gezinsleden moet een staal genomen worden voor opsporing van MRSA of PantonValentineLeukocidine-producerende (PVL+) *S. aureus* (GRADE 1C*). De keuze van het antibioticum gebeurt dan verder op basis van het antibiogram. Bij dragerschap van MRSA of PVL+ S. aureus kan dekolonisatie bij patiënt en gezinsleden aangewezen zijn. Het verdere beleid hiervoor wordt beschreven in het hoofdstuk *S. aureus* en MRSA.

11.5.3.2.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.2.2.1. Lokale behandeling
11.5.3.2.2.2. Orale behandeling

11.5.3.2.3. Referenties

- Impétigo. Mesures d'hygiène et souvent mupirocine cutanée. La Revue Prescrire, Février 2018, Tome 38 N° 421
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie).

https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf
- Edge, R. and C. Argaez, CADTH Rapid Response Reports, in Topical Antibiotics for Impetigo: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2017, Canadian Agency for Drugs andTechnologies in Health. Copyright (c) 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).
- MRSA colonisation (eradicating colonisation in peaople without active /invasive infection. Braldley, S.F. BMJ Clin Evid, 2011, 2011 : 0923. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217659/*
- MRSA: treating people with infection. Nathwani D., Davey P. G., and Marwick C. A. BMJ Clin Evid, 2011, 2010 :0922. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217712/*

11.5.3.3. Cellulitis en erysipelas

11.5.3.3.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Een antibiotische behandeling is steeds aangewezen. Bij uitgebreide systemische tekenen van infectie, bij immunogecompromitteerde patiënten en bij kinderen onder de 3 jaar is hospitalisatie voor IV-antibiotherapie en monitoring aangewezen (GRADE 1C*).

11.5.3.3.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.3.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Erysipèle de jambe chez un adulte. Actualisation août 2018.
- NHG - Bons SCS, B. M., Draijer LW, Koning S, Mulder L, Warnier MJ, Wichers IM. (2017). NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties (Tweede herziening).
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). *https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf*
- Ferreira, A., MJ. Bolland, and M.G. Thomas, Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. Infection, 2016. 44(5): p. 607-15.

11.5.3.4. Bijtwonden

11.5.3.4.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Deze aanbevelingen beperken zich tot beten van katten, honden of mensen.

1. Antibioticum*profylaxe* **dient gegeven te worden in volgende gevallen:**
- bijtwonden aan hand/pols, been/voet, genitaliën of gelaat (GRADE 1B)
- diepe prikbeten en kneusbijtwonden (GRADE 1C*)
- patiënten uit risicogroepen: immunogecompromitteerde patiënten, verhoogd risico op endocarditis of op infectie van een gewrichtsprothese (GRADE 1C*)
- indien de wonde direct gehecht wordt

2. Een *bijtwondinfectie* **dient altijd met antibiotica behandeld te worden** (GRADE 1C*).

Bij bijtwonden moet men steeds de vaccinatiestatus voor tetanus nakijken (indien nodig vaccineren) en het risico op rabiës evalueren.

11.5.3.4.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.4.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Morsure de chien ou de chat. Actualisation Mars 2018.
- NL – Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen BAPCOC 2017
- NHG – Wichers IM, B. M. (2017). NHG-Behandelrichtlijn Traumatische wonden en bijtwonden.
- Kwak, Y.G., et al., Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft

Tissue Infection. Infection & Chemotherapy, 2017. 49(4): p. 301-325.

11.5.3.5. Herpes labialis

11.5.3.5.1. Plaats van antivirale middelen

Herpes labialis is **zelflimiterend** binnen 8 tot 10 dagen.
Antivirale behandeling geeft iets sneller pijnverlichting (+/- een halve dag) en iets snellere genezing (+/- 1 dag) (GRADE 1B). Er is nagenoeg geen verschil in effect tussen lokale of perorale toediening. Lokale middelen krijgen bijgevolg de voorkeur wegens minder risico op potentieel ernstige bijwerkingen.
Preventie van recidieven van herpes labialis via lokale behandeling wordt niet aanbevolen wegens gebrek aan bewijs van effect. Bij immunogecompromitteerde patiënten of patiënten met heel frequente en heftige recidieven is er een beperkt effect van preventieve orale behandeling (GRADE 2B).

11.5.3.5.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.5.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Herpès labial chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- NHG Behandelrichtlijn 2017 *https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-koortslip-herpes-labialis*
- Chen, F., et al., Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 2017. 46(8): p. 561-568.
- Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). The Cochrane database of systematic reviews(8),

11.5.3.6. Varicella en herpes zoster (zona)

11.5.3.6.1. Varicella: plaats van antivirale middelen

Varicella is een zelflimiterende aandoening en verloopt meestal mild. Bij neonaten, oudere kinderen (vanaf 12 jaar), volwassenen, tijdens zwangerschap en bij immunogecompromitteerde patiënten is er een grotere kans op ernstig verloop en op complicaties.
Wanneer binnen 24 uur na de eruptie bij verder gezonde personen een antiviraal middel gebruikt wordt, verkort de duur van de koorts met 1 dag en wordt het aantal letsels beperkt (GRADE 1B). Er bestaat geen onderzoek naar het effect van antivirale behandeling op complicaties (inclusief pneumonie).
Bij gezonde kinderen wordt antivirale behandeling niet aanbevolen gezien het milde verloop (GRADE 1B).
Bij oudere kinderen, vanaf 12 jaar en bij volwassenen kan antivirale behandeling overwogen worden (GRADE 1B).
Bij ernstig verloop of complicaties, bij immunogecompromitteerde patiënten en bij neonaten is verwijzing voor intraveneuze toediening van antivirale behandeling aangewezen (GRADE 1C*). Tijdens de zwangerschap dient te worden overlegd met de gynaecoloog en zo nodig ook intraveneuze toediening gestart (GRADE 1C*).

11.5.3.6.2. Herpes zoster (zona): plaats van antivirale middelen

Systemische antivirale behandeling is vereist bij immunogecompromitteerde patiënten en voor zona ophthalmica.
Bij andere vormen van zona heeft antivirale behandeling binnen 72 uur na de eruptie geen effect op de incidentie van postherpetische pijn na 4 en 6 maanden (GRADE 1A). Mogelijk is er wel een beperkte pijnreductie na 4 weken (GRADE 2B).
Volgens experten kan een antivirale behandeling overwogen worden bij patiënten ouder dan 60 jaar (vaker postherpetische neuralgie), bij uitgebreide letsels en indien pijn de eruptie voorafgaat (GRADE 2C).

11.5.3.6.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.6.4. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Zona. Actualisation 2018
- Gonzalez, F. and P. Rojas, Is acyclovir effective for the treatment of varicella in children and adolescents? Medwave, 2018. 18(6): p. e7269.
- CBIP - BCFI. (2017). Transparantiefiche Zona. Retrieved from *https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/82/summary*
- Schuster, A. K., Harder, B. C., Schlichtenbrede, F. C., Jarczok, M. N., & Tesarz, J. (2016). Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. The Cochrane database of systematic reviews, 11, Cd011503. doi:10.1002/14651858.CD011503.pub2
- Cohen, J. and J. Breuer, Chickenpox: treatment. BMJ clinical evidence, 2015. 2015: p. 0912.
- Chen, N., Li, Q., Yang, J., Zhou, M., Zhou, D., & He, L. (2014). Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. The Cochrane database of systematic reviews(2), Cd006866. doi:10.1002/14651858.CD006866.pub3

11.5.3.7. Ziekte van Lyme - Erythema migrans (EM)

Erythema migrans is de klinische manifestatie van Lymeborreliose die het snelst (binnen 3 tot 30 dagen) na een besmette tekenbeet kan verschijnen. Erythema migrans verloopt mild en is meestal zelflimiterend.
Een klein aandeel patiënten zal echter later ernstiger manifestaties van lymeborreliose ontwikkelen.

11.5.3.7.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Antibioticabehandeling opstarten tijdens de fase van erythema migrans verkleint de kans op latere ernstiger vormen van lymeborreliose (GRADE 1B).
In Europa is er in geval van een tekenbeet geen indicatie voor profylactische antibiotherapie (GRADE 1A). Behandeling wordt enkel gestart van zodra erythema migrans of andere ziektetekens van lymeborreliose verschijnen. Een positieve serologie zonder klinische tekenen is geen indicatie voor antibioticabehandeling (GRADE 1A).
Voor behandeling van latere stadia van lymeborreliose wordt verwezen naar de tweede lijn.

11.5.3.7.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.7.3. Referenties

- Borréliose de Lyme, reconnaître et traiter un érythème migrant. La revue Prescrire Mai 2015, Tome 35, N° 37
- Torbahn, G., et al., Efficacy and Safety of Antibiotic Therapy in Early Cutaneous Lyme Borreliosis: A Network Meta-analysis. JAMA dermatology, 2018.
- NL BAPCOC (2016) Lyme-borreliose (Infectie met Borrelia). *http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/gids_lyme_borreliose_nl_march2017.pdf*

11.5.3.8. Scabies (schurft)

11.5.3.8.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Een behandeling is steeds aangewezen en lokale behandeling geniet de voorkeur (GRADE 1B).
Alle huisgenoten en intieme contacten dienen tegelijkertijd behandeld, en kleding en bedlinnen dienen te worden gedecontamineerd (GRADE 1C*).

11.5.3.8.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.8.3. Referenties

- Thadanipon, K., et al., Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. 80(5): p. 1435-1444.
- Premiers Choix Prescrire. Gale. Actualisation mars 2019
- Rosumeck, S., A. Nast, and C. Dressler, Ivermectin and permethrin for treating scabies. The Cochrane database of systematic reviews, 2018. 4: p. Cd012994.
- BASHH - Sashidharanm, P. N., Basavaraj, S., Bates, C.M. (2016). 2016 UK National Guideline on the Management of Scabies. Retrieved from *https://www.bashhguidelines.org/media/1137/scabies-2016.pdf*
- *BCFI Folia april 2015 Behandeling van schurft.*

11.5.3.9. Postpartum mastitis

11.5.3.9.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

De basisbehandeling bij mastitis is melkstase vermijden door goed te laten leegdrinken, manuele drainage of afkolven (GRADE 1C*).
Antibioticabehandeling is aangewezen in het geval er naast de mastitis ook een geïnfecteerde tepelfissuur is, indien de symptomen niet verbeterd zijn na 12-24 uur ondanks effectieve verwijdering van de melk, en/of als de melkcultuur positief is (GRADE 1C*).

11.5.3.9.2. Antimicrobiële behandeling

De borstvoeding mag bij al deze behandelingen verdergezet worden.

11.5.3.9.3. Referenties

- Adaptatie van de Duodecim-richtlijn: 'Postpartum mastitis' therapie en opvolging. Masterproef Katrien Danhieux (2018). Beschikbaar via: *https://www.icho-info.be/application/content/thesislist*
- Mastitis door borstvoeding – 2017. *https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm01000*
- NHG – Zwangerschap en kraamperiode – 2015. *https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/zwangerschap-en-kraamperiode*

11.5.3.10. Huidinfecties met candida of schimmel (Intertrigo, luierdermatitits, tinea pedis, corporis, cruris)

11.5.3.10.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Indien lokale hygiënische en eventueel uitdrogende maatregelen niet volstaan, is zowel voor candida-infecties als voor schimmelinfecties van de huid **lokale antimicrobiële behandeling eerste keuze** (GRADE 1B).
Bij schimmelinfecties kan bij therapiefalen orale behandeling gestart worden (GRADE 1B).

11.5.3.10.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.10.3. Referenties

- Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019. *https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary*
- Bell-Syer, S. E., Khan, S. M., & Torgerson, D. J. (2012). Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. The Cochrane database of systematic reviews, 10, CD003584. doi:10.1002/14651858.CD003584.pub2
- El-Gohary, M., van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., Burgess, H., Doney, L., Stuart, B., . . . Little, P. (2014). Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. The Cochrane database of systematic reviews(8), CD009992. doi:10.1002/14651858.CD009992.pub2

11.5.3.11. Orofaryngeale candidose

11.5.3.11.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Bij zuigelingen is spruw meestal zelflimiterend na 3 tot 8 weken. Behandeling kan de duur van de klachten inkorten.
Bij volwassenen dienen onderliggende oorzaken (vb. slechte hygiëne kunstgebit) behandeld te worden om tot duurzame genezing te komen.
Indien behandeling nodig geacht wordt omwille van pijn of voedingsproblemen, is **lokale behandeling** de eerste keuze (GRADE 1B). Bij therapiefalen kan **systemische behandeling** overwogen worden (GRADE 1B). Zuigelingen jonger dan 1 maand worden in dat geval verwezen naar de pediater.

11.5.3.11.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.11.3. Referenties

- BCFI - Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019.. *https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary*
- Vitor Martins, Karine & Gontijo, Sávio. (2017). Treatment of denture stomatitis: literature review.. Revistas. 74. 215. 10.18363/rbo.v74n3.p.215.
- Zhang, L.-W., et al., Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 2016. 22(3): p. 18
- Lyu, X., et al., Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Drug design, development and therapy, 2016. 10: p. 1161-1171
- Pankhurst, C. L. (2013). Candidiasis (oropharyngeal). BMJ clinical evidence, 2013

11.5.3.12. Onychomycose

11.5.3.12.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Bij onychomycosen is een behandeling enkel bij immunogecompromitteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen (GRADE 1C*) en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur (GRADE 2C).
Bij **kinderen** komt onychomycose heel weinig voor. De beschikbare behandelingen zijn off-label en worden bij voorkeur pas gestart na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur (GRADE 2C).
Het **effect van de behandeling** kan niet direct beoordeeld worden. Optimale klinische en mycologische respons wordt pas bereikt 6 tot 9 maanden na de behandeling van nagelinfecties. Het esthetische effect is vaak niet bevredigend.

11.5.3.12.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.3.12.3. Referenties

- BCFI - Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019. *https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary*
- Gupta, A.K., et al., Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. 2018. 35(5): p. 552-559.
- Kreijkamp-Kaspers, S., et al., Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. The Cochrane database of systematic reviews, 2017. 7: p. Cd010031.
- Premiers Choix Prescrire. Mycoses des ongles. Actualisation Juillet 2017.
- Ferrari, J. (2014). Fungal toenail infections. BMJ clinical evidence, 2014.

11.5.4. Urogenitale infecties

11.5.4.1. Acute cystitis

Cystitis betreft een hinderlijke, in principe onschuldige aandoening, die spontaan binnen 1 week kan genezen. Met antibiotische behandeling zijn de klachten doorgaans eerder verdwenen. Klachten kunnen tot enkele dagen na afloop van de behandeling blijven bestaan.
Er is vaak geen duidelijke oorzaak voor het ontstaan of recidiveren van een cystitis. Meestal is er sprake van ⩾ 1 risicofactor (en) die de kans op een cystitis vergroten.
Adviseer de volgende maatregelen:

- ruim drinken (tot 3 liter per dag; houd bij het advies rekening met comorbiditeit, zoals hartfalen) (Hooton et al., 2018)
- blaas geheel leegplassen
- bij aandrang de mictie niet uitstellen
- lediging van de blaas postcoïtaal
- indien relevant: heroverweeg het gebruik van condooms/pessarium met spermadodende glijmiddelen

Laat de patiënt bij verergering van de klachten (koorts, algemeen ziek-zijn) direct contact opnemen met de huisarts (van wacht) (Klinkhamer et al., 2025).

11.5.4.1.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Overweeg een afwachtend beleid bij een **gezonde, niet-zwangere vrouw** met een acute cystitis zonder pyelonefritis in de voorgeschiedenis.
Bespreek met de vrouw de verschillende behandelingsopties (afwachtend beleid, antibiotica, een uitgesteld antibioticumvoorschrift), zie *keuzekaart*.
Start alsnog antibiotische behandeling indien de urineweginfectie langer dan een week aanhoudt bij behandeling met alleen pijnstilling.
Antibiotica en urine versturen voor cultuur en antibiogram voor acute cystitis is geïndiceerd voor **alle andere risicogroepen:**

- Vrouwen met diabetes mellitus, een immuun gecompromitteerde patiënt (zie concept inleiding), afwijkingen aan de nieren/ urinewegen of een voorgeschiedenis van pyelonefritis
- Zwangeren
- Mannen
- Kinderen jonger dan 12 jaar

Bespreek bij gezonde niet zwangere vrouwen ⩾ 12 jaar met **⩾ 3 urineweginfecties per jaar** zonder onderliggende oorzaak:

- de mogelijkheid van profylaxe met veenbessen (cranberry) extract*, vaginaal estriol** (bij postmenopauzale vrouwen) of postcoïtale/ continue antibiotica, zie *keuzekaart*
- de mogelijkheid van zelfbehandeling voor maximaal 6 tot 12 maand

* *gebruik geen veenbessen (cranberry) extract bij ouderen*
** *Herevalueer vaginaal estriol of estradiol gebruik minstens jaarlijks. Estriol in ovules/crème of estradiol tabletten. Start met 1 applicatie/ dag gedurende 2 weken, gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 1 applicatie 2x/week.*
Behandeling van **asymptomatische bacteriurie** wordt bij geen enkele patiëntengroep aanbevolen, behalve bij zwangere vrouwen.

11.5.4.1.2. Indicaties voor verwijzing

Volwassenen:
Aanwijzingen voor onderliggende afwijkingen, zoals urineretentie, bemoeilijkte mictie, nier- of blaasstenen en tumoren in blaas of kleine bekken (CA)
Mannen met > 1 urineweginfectie in betrekkelijk korte tijd (arbitrair: 2 binnen een half jaar) (CA)
Kinderen:

Verwijs direct:

- Kinderen die niet binnen 48 uur verbeteren op antimicrobiële behandeling (CA).
- Niet-zindelijke kinderen bij wie een clean catch niet lukt met een plaszakje een urineweginfectie niet kon worden uitgesloten (katheterisatie geïndiceerd) (CA).
- Als tijdens de infectie sprake is van een slappe straal, of bij een vermoeden van andere obstructieve pathologie of een palpabele massa in de buik (CA).

Verwijs binnen 6 weken na de infectie:

- Jongens met een urineweginfectie (CA).
- Tweemaal een urineweginfectie, waarvan ten minste eenmaal met koorts (CA).
- Driemaal een urineweginfectie zonder koorts (CA).
- Een urineweginfectie met een andere verwekker dan E. coli (CA) (bij kinderen geassocieerd met een verhoogd risico op onderliggende anatomische of functionele afwijkingen en een groter risico op complicaties)

11.5.4.1.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.4.1.4. Referenties

- Fihn, S. D., Boyko, E. J., Normand, E. H., Chen, C. L., Grafton, J. R., Hunt, M., Yarbro, P., Scholes, D., & Stergachis, A. (1996). Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women. American Journal of Epidemiology, 144(5), 512–520. *https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008958*.
- Gágyor, I., Bleidorn, J., Kochen, M. M., Schmiemann, G., Wegscheider, K., & Hummers-Pradier, E. (2015). Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. BMJ (Clinical Research Ed.), 351, h6544. *https://doi.org/10.1136/bmj.h6544*
- Geerlings, S. E. (2008). Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. International Journal of Antimicrobial Agents, 31 Suppl 1, S54-7. *https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.042*.
- Grigoryan, L., Trautner, B. W., & Gupta, K. (2014). Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. JAMA, 312(16), 1677–1684. *https://doi.org/10.1001/jama.2014.12842*.
- Gupta, K., Hooton, T. M., Roberts, P. L., & Stamm, W. E. (2001). Patientinitiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. Annals of Internal Medicine, 135(1), 9–16. *https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00004*.
- Hooton, T. M., Vecchio, M., Iroz, A., Tack, I., Dornic, Q., Seksek, I., & Lotan, Y. (2018). Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine, 178(11), 1509–1515. *https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4204*
- Huttner, A., Verhaegh, E. M., Harbarth, S., Muller, A. E., Theuretzbacher, U., & Mouton, J. W. (2015). Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 70(9), 2456–2464. *https://doi.org/10.1093/jac/dkv147*
- Ingalsbe, M. L., Wojciechowski, A. L., Smith, K. A., & Mergenhagen, K. A. (2015). Effectiveness and safety of nitrofurantoin in outpatient male veterans. Therapeutic Advances in Urology, 7(4), 186–193. *https://doi.org/10.1177/1756287215581556*
- Kazemier, B. M., Koningstein, F. N., Schneeberger, C., Ott, A., Bossuyt, P. M., de Miranda, E., Vogelvang, T. E., Verhoeven, C. J. M., Langenveld, J., Woiski, M., Oudijk, M. A., van der Ven, J. E. M., Vlegels, M. T. W Kuiper, P. N., Feiertag, N., Pajkrt, E., de Groot, C. J. M., Mol, B. W. J., & Geerlings, S. E. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. The Lancet. Infectious Diseases, 15(11), 1324–1333. *https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5*
- Klinkhamer, S., Geerlings, S., Knottnerus, B., Platteel, T., Reuland, E., Schep-Akkerman, A., Van Erp, N., Verbree-Willemsen, L., Verburg, A., Visser, H., & Wolters, R. (2025). NHG-standaard: Urineweginfecties. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties*.

- Knottnerus, B. J., Geerlings, S. E., Moll van Charante, E. P., & ter Riet, G. (2013). Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. BMC Family Practice, 14, 71. *https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-71*
- Koeijers, J. J., Verbon, A., Kessels, A. G. H., Bartelds, A., Donkers, G., Nys, S., & Stobberingh, E. E. (2010). Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. Urology, 76(2), 336–340. *https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.02.052*
- Kontogiannis, D. S., Agoranou, M. E., Dimitriadis, F., Skouteris, V. M., & Falagas, M. E. (2025). Fosfomycin for the treatment of patients with bacterial prostatitis: a systematic review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical icrobiology, 44(8), 1835–1848. *https://doi.org/10.1007/s10096-025-05173-x*
- Köves, B., Cai, T., Veeratterapillay, R., Pickard, R., Seisen, T., Lam, T. B., Yuan, C. Y., Bruyere, F., Wagenlehner, F., Bartoletti, R., Geerlings, S. E.,Pilatz, A., Pradere, B., Hofmann, F., Bonkat, G., & Wullt, B. (2017). Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. European Urology, 72 (6), 865–868. *https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.07.014*
- Kronenberg, A., Bütikofer, L., Odutayo, A., Mühlemann, K., da Costa, B. R., Battaglia, M., Meli, D. N., Frey, P., Limacher, A., Reichenbach, S., & Jüni, P. (2017). Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double
- blind trial. BMJ (Clinical Research Ed.), 359, j4784. *https://doi.org/10.1136/bmj.j4784*
- Mody, L., & Juthani-Mehta, M. (2014). Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA, 311(8), 844–854. *https://doi.org/10.1001/jama.2014.303*
- Muller, A. E., Verhaegh, E. M., Harbarth, S., Mouton, J. W., & Huttner, A. (2017). Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 23(6), 355–362. *https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.003*
- Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., Eckert, L. O., Geerlings, S. E., Köves, B., Hooton, T. M., JuthaniMehta, M., Knight, S. L., Saint, S., Schaeffer, A. J., Trautner, B., Wullt, B., & Siemieniuk, R. (2019). Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases
- Society of America. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 68(10), 1611–1615. *https://doi.org/10.1093/cid/ciz021*
- Perrotta, C., Aznar, M., Mejia, R., Albert, X., & Ng, C. W. (2008). Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD005131.pub2*
- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2*
- Vik, I., Bollestad, M., Grude, N., Bærheim, A., Damsgaard, E., Neumark, T., Bjerrum, L., Cordoba, G., Olsen, I. C., & Lindbæk, M. (2018). Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women -A double-blind, randomized non-inferiority trial. PLoS Medicine, 15(5), e1002569. *https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002569*
- Vinken, J. E. M., Mol, H. E., Verheij, T. J. M., van Delft, S., Kolader, M., Ekkelenkamp, M. B., Rutten, G. E. H. M., & Broekhuizen, B. D. L. (2018). Antimicrobial resistance in women with urinary tract infection in primary care: No relation with type 2 diabetes mellitus. Primary Care Diabetes, 12(1), 80–86. *https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.08.003*
- WHO. (2025, September 5). The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Technical Document. *https://www.who.int/publications/i/item/B09489*
- Williams, G., Stothart, C. I., Hahn, D., Stephens, J. H., Craig, J. C., & Hodson, E. M. (2023). Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(11). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub7*

- Wong, E. S., McKevitt, M., Running, K., Counts, G. W., Turck, M., & Stamm, W. E. (1985). Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. Annals of Internal Medicine, 102(3), 302–307. *https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-3-302*

11.5.4.2. Urineweginfecties met weefselinvasie (pyelonefritis, prostatitis)

Een urineweginfectie met koorts is een aandoening die ernstig kan verlopen en waarbij behandeling met een antibioticum noodzakelijk is. Deze wordt gestart voor de uitslag van de urinekweek en resistentiebepaling bekend zijn. De kweekuitslag kan reden zijn om van antibioticum te wisselen. (Klinkhamer et al., 2025)
- Adviseer ruime vochtinname.
- Adviseer patiënt contact op te nemen voor de kweekuitslag.
- Adviseer de patiënt contact op te nemen indien na 48 uur de klachten niet verbeteren of deze toenemen.

11.5.4.2.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Behandel een urineweginfectie met tekenen van weefselinvasie (waaronder koorts) **onmiddellijk** met een antibioticum.

11.5.4.2.2. Indicaties voor verwijzing

- **Volwassenen**
  - Zwangere vrouwen
  - Volwassenen met een pyelonefritis bij (vermoeden van of reeds bekende) nierstenen (CA)
  - Volwassenen die niet binnen 48 uur verbeteren op antimicrobiële behandeling (CA)
  - Patiënten met een vermoedelijke sepsis (hypotensie, tachycardie, tachypneu, koude rillingen) (CA)
- **Kinderen**
  - Kinderen < 3 maanden met koorts zonder focus (< 1 maand: elk kind met koorts) (CA).
  - Kinderen met (vermoeden van) een urineweginfectie die ernstig ziek zijn en/of braken (CA).
  - Kinderen die niet binnen 48 uur verbeteren op antimicrobiële behandeling (CA).
  - Diagnostiek: niet-zindelijke kinderen bij wie een clean catch niet lukt en bij wie met een plaszakje een urineweginfectie niet kon worden uitgesloten (katheterisatie geïndiceerd) (CA).
  - Diagnostiek: als tijdens de infectie sprake is van een slappe straal of palpabele massa in de buik (CA).

  Binnen 6 weken na de infectie naar een pediater:
  - Jongens met een urineweginfectie (CA).
  - Tweemaal een urineweginfectie, waarvan ten minste eenmaal met koorts (CA).
  - Driemaal een urineweginfectie zonder koorts (CA).
  - Een urineweginfectie met een andere verwekker dan E. coli (gezien verhoogd risico op anatomische afwijkingen) (CA).
  - Kinderen > 1 maand en < 2 jaar met een urineweginfectie met koorts voor echografie (afwijkingen in vorm, grootte en ligging van de nier(en) en/of dilatatie van pyelum, calyces en/of ureter) (CA).

11.5.4.2.3. Antimicrobiële behandeling

Empirische behandeling (aanpassen o.b.v. antibiogram):

11.5.4.2.4. Referenties

- Hill, J. B., Sheffield, J. S., McIntire, D. D., & Wendel, G. D. (2005). Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstetrics and Gynecology, 105(1), 18–23. *https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0*
- Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C., Saint, S., Schaeffer, A. J., Tambayh, P. A., Tenke, P., Nicolle, L. E., & Infectious Diseases Society of America.(2010). Diagnosis, prevention, and treatment of catheterassociated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 50(5), 625–663. *https://doi.org/10.1086/650482*

- Karachalios, G. N. (1985). Randomized comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cotrimoxazole in the treatment of acute urinary tract infections in adults. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 28(5), 693–694. *https://doi.org/10.1128/AAC.28.5.693*
- Klinkhamer, S., Geerlings, S., Knottnerus, B., Platteel, T., Reuland, E., Schep-Akkerman, A., Van Erp, N., Verbree-Willemsen, L., Verburg, A., Visser, H., & Wolters, R. (2025). NHG-standaard: Urineweginfecties. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties*
- Ladhani, S., & Gransden, W. (2003). Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. Archives of Disease in Childhood, 88(5), 444–445. *https://doi.org/10.1136/adc.88.5.444*
- Nicolle, L. E. (2005). Catheter-related urinary tract infection. Drugs & Aging, 22(8), 627–639. *https://doi.org/10.2165/00002512-200522080-00001*
- Raz, R., Schiller, D., & Nicolle, L. E. (2000). Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. The Journal of Urology, 164(4), 1254–1258.
- Ulleryd, P., Zackrisson, B., Aus, G., Bergdahl, S., Hugosson, J., & Sandberg, T. (1999). Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. BJU International, 84(4), 470–474. *https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00164.x*
- van Nieuwkoop, C., van der Starre, W. E., Stalenhoef, J. E., van Aartrijk, A. M., van der Reijden, T. J. K., Vollaard, A. M., Delfos, N. M., van 't Wout, J. W., Blom, J. W., Spelt, I. C., Leyten, E. M. S., Koster, T., Ablij, H. C., van der Beek, M. T., Knol, M. J., & van Dissel, J. T. (2017). Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC Medicine, 15(1), 70. *https://doi.org/10.1186/s12916-017-0835-3*

11.5.4.3. Orchi-epididymitis

Bij volwassenen en seksueel actieve adolescenten wordt epididymitis meestal veroorzaakt door een bacteriële infectie, vaak seksueel overdraagbaar of door de migratie **van pathogenen vanuit de urethra of blaas.** De meest voorkomende geïsoleerde pathogenen zijn **Enterobacterales (meestal E. coli), Chlamydia trachomatis en Neisseria gonorrhoeae.** Bij negatieve kweek en NAAT moet andere etiologie (virale, inflammatoire, auto-immuun) worden overwogen.
Spreek na 1 week een controle af om de uitslagen te bespreken (Verlee & Bouma, 2016) of na 3 dagen bij epididymitis gerelateerd aan SOI (AB et al., 2023). Pas de behandeling zo nodig aan op geleide van de urinekweek en/of SOI. Zet bij negatieve testuitslagen de behandeling voort, tenzij deze geen verbetering gaf (NHG, 2016).
Klachten van gevoeligheid en zwelling kunnen na afronding van de antibioticakuur nog enkele weken aanhouden, maar het herstel moet verder doorzetten.
Bij **prepuberale jongens** is de etiologie meestal onduidelijk en wordt in ongeveer 25% van de gevallen een onderliggende pathologie gevonden. Een urinecultuur is doorgaans negatief (85%) en, in tegenstelling tot oudere jongens, is een seksueel overdraagbare aandoening zeer zeldzaam. Ondersteunende therapie (bijv. rust en pijnstillers) is meestal voldoende.

11.5.4.3.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Behandel een orchi-epididymitis bij volwassenen en seksueel actieve adolescenten met antibiotica.
Behandel een orchi-epididymitis bij prepuberale jongens enkel met antibiotica bij aanwezigheid van pyurie of bij een positieve urinecultuur (10 tot 15%) (voor keuze antibiotica zie UWI met weefselinvasie). In de meeste gevallen is ondersteunende therapie (bijv. rust en pijnstillers) voldoende.

11.5.4.3.2. Indicaties voor verwijzing

- epididymitis bij een ernstig zieke patiënt (spoed)
- stuur prepuberale patiënten met zwelling van de teelbal bij diagnostische twijfel (dd torsio) laagdrempelig door voor beeldvorming (CA)
- klachten die niet verbeteren binnen 72 uur na adequate behandeling
- een recidief, vermoeden van onderliggende pathologie en persisterende pijn of zwelling na de antibioticakuur (bijvoorbeeld bij een abces of epididymitis door een ander micro-organisme)

11.5.4.3.3. Antimicrobiële behandeling

Empirische behandeling (aan te passen zo nodig na 72 uur op basis van cultuur en antibiogram).

11.5.4.3.4. Referenties

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHGstandaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*
- BASHH. (2020). National guideline for the management of epididymo-orchitis. *https://www.bashh.org/resources/7/epididymoorchitis_2020/*
- Bonkat, G., Kranz, J., Cai, T., Geerlings, S., Köves, B., Pilatz, A., Medina-Polo, J., Schneidewind, L., Schubert, S., & Veeratterapillay, R. (2025). EAU Guidelines on Urological Infections. *https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2025.pdf*
- CDC. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines:Epididymitis. *https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/epididymitis.htm*
- Cristoforo, T. A. (2021). Evaluating the Necessity of Antibiotics in the Treatment of Acute Epididymitis in Pediatric Patients: A Literature Review of Retrospective Studies and Data Analysis. Pediatric Emergency Care, 37(12), e1675–e1680. *https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001018*
- Eickhoff, J. H., Frimodt-Møller, N., Walter, S., & Frimodt-Møller, C. (1999). A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. BJU International, 84(7), 827–834. *https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00252.x*
- Páez-Canro, C., Alzate, J. P., González, L. M., Rubio-Romero, J. A., Lethaby, A., & Gaitán, H. G. (2019). Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(3). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD010871.pub2*
- Pilatz, A., Hossain, H., Kaiser, R., Mankertz, A., Schüttler, C. G., Domann, E., Schuppe, H.-C., Chakraborty, T., Weidner, W., & Wagenlehner, F. (2015). Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. European Urology, 68(3), 428–435. *https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.005*
- Radmayr, C., Bogaert, G., Bujons, A., Burgu, B., Castagnetti, M., 't Hoen, L. A., O'Kelly, F., Pakkasjärvi, N. A., Quaedackers, J., Rawashdeh, Y. F. H., & Silay, M. S. (2025). EAU Guidelines on Paediatric Urology. *https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/fullguideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2025.pdf*
- Verlee, L., & Bouma, M. (2016). NHG-behandelrichtlijn: Acute epididymitis bij volwassenen. *https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/acute-epididymitis-bij-volwassenen*

11.5.4.4. Pelvic Inflammatory Disease (PID)

Overweeg laagdrempelig de diagnose 'PID' bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd met pijn in onderbuik of bekken plus gevoelige en/of vergrote adnexen, en bij pijn tijdens gynaecologisch onderzoek, als een andere oorzaak voor de klachten niet waarschijnlijk lijkt. Verhoogde CRP, koorts, toegenomen of purulente of mucopurulente vaginale afscheiding, soi in de voorgeschiedenis en risicofactoren voor een soi maken de diagnose 'PID' waarschijnlijker. De sensitiviteit en de specificiteit van een CRP-bepaling voor de diagnose 'PID' variëren sterk in de literatuur, gemiddeld zijn deze respectievelijk 85% en 80%. Een CRP-bepaling kan nuttig zijn maar een laag CRP sluit een PID niet uit.

Het doel van de behandeling van PID is klachten verminderen, ziekteduur bekorten en negatieve gevolgen van PID voorkomen. PID kan ernstige gevolgen hebben op korte termijn (abces) en op lange termijn (fertiliteitsproblemen, EUG). Besteed bij voorlichting aandacht aan het voorkómen van een recidief; bij een recidief neemt de kans op negatieve langetermijngevolgen sterk toe.

Test initieel op Chlamydia en gonorroe, test niet op Mycoplasma genitalium.

Breng partnerwaarschuwing en behandeling ter sprake, ook van ex-partners, wanneer de patiënt een aangetoonde

soi heeft, ook als deze partner geen klachten heeft (zie Asymptomatische SOI en partnerbehandeling) (Bouma et al., 2020).

11.5.4.4.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Behandel bij PID of een vermoeden daarvan met antibiotica.

- Controle na 2-3 dagen om het effect van de ingestelde behandeling te evalueren
- Controle na 1 week om de labotesten te bespreken en klinische evolutie te beoordelen.

11.5.4.4.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijs naar de gynaecoloog bij (CA):

- Ernstig algemeen ziek zijn, mogelijk is er sprake van een tubo-ovarieel abces (spoed).
- Zwangerschap en PID: onmiddellijk.
- Diagnostische twijfel, in het bijzonder over de beoordeling van het vaginaal toucher.
- Onvoldoende effect van antibiotica tijdens de controle momenten na 2-3 dagen en 1 week.

Overweeg verwijzing bij een immuungecompromitteerde patiënt (zie concept inleiding).

11.5.4.4.3. Antimicrobiële behandeling

Geef in verband met de waarschijnlijk polymicrobiële oorsprong, SOI (zoals Chlamydia) en/of anaerobe bacteriën, een brede empirische behandeling.
Pas de behandeling zo nodig aan bij het identificeren van de onderliggende verwekker. Afbouwen van de initiële behandeling op basis van een negatieve test is niet aangewezen.

11.5.4.4.4. Referenties

- Bouma, M., van Dam, A., Dekker, J., van Kesteren, P., Ketel, I., Schep-Akkerman, A., Verlee, L., Weersma, R., Wennekes, R., & Wewerinke, A. (2020). NHG-standaaard: Pelvic inflammatory disease. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/pelvicinflammatory-disease*.
- Hay, P. E., Kerry, S. R., Normansell, R., Horner, P. J., Reid, F., Kerry, S. M., Prime, K., Williams, E., Simms, I., Aghaizu, A., Jensen, J., & Oakeshott, P. (2016). Which sexually active young female students are most at risk of pelvic inflammatory disease? A prospective study. Sexually Transmitted Infections, 92(1), 63–66. *https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052063*.
- Petrina, M. A. B., Cosentino, L. A., Wiesenfeld, H. C., Darville, T., & Hillier, S. L. (2019). Susceptibility of endometrial isolates recovered from women with clinical pelvic inflammatory disease or histological endometritis to antimicrobial agents. Anaerobe, 56, 61–65. *https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.02.005*
- Savaris, R. F., Fuhrich, D. G., Maissiat, J., Duarte, R. V, & Ross, J. (2020). Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(8). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD010285.pub3*.
- Schindlbeck, C., Dziura, D., & Mylonas, I. (2014). Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures. Archives of Gynecology and Obstetrics, 289(6), 1263–1269. *https://doi.org/10.1007/s00404-014-3150-7*.
- Simms, I., Stephenson, J. M., Mallinson, H., Peeling, R. W., Thomas, K., Gokhale, R., Rogers, P. A., Hay, P., Oakeshott, P., Hopwood, J., Birley, H., & Hernon, M. (2006). Risk factors associated with pelvic inflammatory disease. Sexually Transmitted Infections, 82(6), 452–457. *https://doi.org/10.1136/sti.2005.019539*
- Van Royen, P., Van Thienen, K., Mokrane, S., Goossens, M., Piessens, V., Cornelissen, T., Coorevits, L., De Baetselier, I., Tency, I., Verhoeven, V., & Janssen, A. (2025). Diagnose, behandeling, opvolging en doorverwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn. *https://www.worel.be/worel/guidelinesoverview*.

11.5.4.5. Acute Vulvo-vaginitis

Een **bacteriële vaginose** wordt veroorzaakt door een verstoord evenwicht tussen verschillende bacteriën, het aantal lactobacillen is gedaald, en het aantal en de diversiteit aan anaerobe bacteriën is toegenomen. Deze

verstoring gaat gepaard met toegenomen afscheiding die onaangenaam ruikt (doordat de anaerobe bacteri- ën ammoniak produceren) en gaat vaak vanzelf over. Bij een onzekere diagnose kan afhankelijk van de klachten en in overleg met patiënte gekozen worden voor een proefbehandeling of voor afwachtend beleid. Tijdens de zwangerschap is er een iets groter risico op vroeggeboorte, late miskraam en infectie bij de moeder, maar het is niet aangetoond dat behandeling de kans op vroeggeboorte vermindert.

Vulvovaginale candidiasis is naar schatting de tweede meest voorkomende oorzaak van vaginitis, na bacteriële vaginose. Candida albicans is verantwoordelijk voor ongeveer 85 tot 90% van de candida-infecties, de resterende 10% wordt in nagenoeg alle gevallen veroorzaakt door Candida glabrata. (Martin Lopez, 2015). Gisten en bacteriën komen voor in de vagina onder normale fysiologische omstandigheden. Als het evenwicht tussen gisten en bacteriën verstoord geraakt kan een schimmelinfectie ontstaan met klachten van jeuk en witte afscheiding. Candidainfecties komen vaker voor bij zwangerschap, oestrogeenbehandeling, breedspectrumantibioticagebruik, diabetes mellitus of verminderde afweer, maar regelmatig is geen van deze factoren aanwezig. Een schimmelinfectie kan vanzelf overgaan. In sommige gevallen kan een schimmelinfectie wel ernstige klachten geven of hardnekkig zijn (NHG-werkgroep Fluor vaginalis, 2024).

Trichomonas vaginalis is een soi die geassocieerd is aan complicaties tijdens de zwangerschap zoals het voortijdig breken van de vliezen, vroeggeboorte en laag geboortegewicht (Cotch et al., 1997). Er is echter geenbewijs dat behandeling van een trichomonasinfectie tijdens de zwangerschap met metronidazol deze perinatale morbiditeit reduceert. Doe een soi-anamnese en verricht op grond daarvan zo nodig bijkomende soi-tests.

Hou er rekening mee dat de hulpstoffen van vaginale crèmes het latex van condooms en pessaria (ook anticonceptieve ringen) aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

11.5.4.5.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Bacteriële vaginose

- Een antibioticabehandeling is bij al dan niet zwangere vrouwen alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten.
- Medicamenteuze profylaxe ter voorkoming van een recidief wordt niet aangeraden.
- Behandeling van seksuele partner(s) wordt over het algemeen niet aangeraden. Op basis van een recente RCT kan behandeling van de vaste partner overwogen worden bij recidiverende bacteriële vaginose (Vodstrcil et al., 2025).

Candida vulvovaginitis

- Medicamenteuze behandeling is bij al dan niet zwangere vrouwen alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten.
- Bij een recidief is de behandeling dezelfde als bij een eerste infectie.
- Bespreek bij > 3 keer per jaar vulvovaginale candidiasis en hardnekkige klachten zelfbehandeling of continue profylaxe.
- De partner wordt niet meebehandeld, tenzij deze zelf klachten heeft.

Trichomonas vaginalis

- Een antibioticabehandeling is aangewezen.
- Alle partners van de voorafgaande 4 weken worden meebehandeld en getest, ongeacht of er wel of geen klachten zijn.

11.5.4.5.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.4.5.3. Referenties

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHG-standaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*
- Balkus, J. E., Jaoko, W., Mandaliya, K., Richardson, B. A., Masese, L., Gitau, R., Kiarie, J., Marrazzo, J., Farquhar, C., & McClelland, R. S. (2012). The posttrial effect of oral periodic presumptive treatment for vaginal

infections on the incidence of bacterial vaginosis and Lactobacillus colonization. Sexually Transmitted Diseases, 39(5), 361–365. *https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824790d7*
- Brocklehurst, P., Gordon, A., Heatley, E., & Milan, S. J. (2013). Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(1). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub4*
- Cotch, M. F., Pastorek, J. G., Nugent, R. P., Hillier, S. L., Gibbs, R. S., Martin, D. H., Eschenbach, D. A., Edelman, R., Carey, J. C., Regan, J. A., Krohn, M. A., Klebanoff, M. A., Rao, A. V, & Rhoads, G. G. (1997). Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Sexually Transmitted Diseases, 24(6), 353–360. *https://doi.org/10.1097/00007435-199707000-00008*
- Denison, H. J., Worswick, J., Bond, C. M., Grimshaw, J. M., Mayhew, A., Gnani Ramadoss, S., Robertson, C., Schaafsma, M. E., & Watson, M. C. (2020). Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(8). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD002845.pub3*
- Fong, I. W. (1994). The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis. Genitourinary Medicine, 70(2), 124–126. *https://doi.org/10.1136/sti.70.2.124*
- Forna, F., & Gülmezoglu, A. M. (2003). Interventions for treating trichomoniasis in women. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000218*
- Gülmezoglu, A. M., & Azhar, M. (2011). Interventions for trichomoniasis in pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011(5), CD000220. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD000220.pub2*
- Hamrick, M. (2000). Bacterial Vaginosis and Treatment of Sexual Partners. Archives of Family Medicine, 9(7), 647–648. *https://doi.org/10.1001/archfami.9.7.647*
- Martin Lopez, J. E. (2015). Candidiasis (vulvovaginal). BMJ Clinical Evidence, 2015.
- Mølgaard-Nielsen, D., Pasternak, B., & Hviid, A. (2013). Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. The New England Journal of Medicine, 369(9), 830–839. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301066*
- NHG-werkgroep Fluor vaginalis. (2024). NHG-Standaard: Fluor vaginalis. Versie 3.3, januari 2024. *https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/3202_Fluor%20vaginalis_januari-2024.pdf*
- Oduyebo, O. O., Anorlu, R. I., & Ogunsola, F. T. (2009). The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD006055.pub2*
- Rosa, M. I., Silva, B. R., Pires, P. S., Silva, F. R., Silva, N. C., Silva, F. R., Souza, S. L., Madeira, K., Panatto, A. P., & Medeiros, L. R. (2013). Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 167(2), 132–136. *https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.001*
- Sobel, J. D., Ferris, D., Schwebke, J., Nyirjesy, P., Wiesenfeld, H. C., Peipert, J., Soper, D., Ohmit, S. E., & Hillier, S. L. (2006). Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 194(5), 1283–1289. *https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.041*
- Vodstrcil, L. A., Plummer, E. L., Fairley, C. K., Hocking, J. S., Law, M. G., Petoumenos, K., Bateson, D., Murray, G. L., Donovan, B., Chow, E. P.F., Chen, M. Y., Kaldor, J., Bradshaw, C. S., & StepUp Team. (2025). Male-Partner Treatment to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. The New England Journal of Medicine, 392(10), 947–957. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405404*

11.5.4.6. Urethritis en cervicitis

Dit hoofdstuk behandelt zowel het beleid bij cervicitis als bij urethritis, aangezien de verwekkers en behandeling vergelijkbaar zijn (o.a. Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae). Er zijn geen aanwijzingen dat een afwijkend beleid nodig is.

Vermijd tot 1 week na de start van de behandeling onbeschermd seksueel contact (oraal, vaginaal, anaal). Spreek een controle af bij aanhoudende klachten na behandeling. Ga na of de oorspronkelijke behandeling is afgemaakt

en of er mogelijk sprake is van herbesmetting of een nieuwe besmetting. (AB et al., 2023).
In België wordt Mycoplasma genitalium vaak bepaald in een multiplex diagnostisch onderzoek. Behandeling is alleen geïndiceerd indien vier weken na het begin van de klachten geen spontane genezing is opgetreden én gonorroe en chlamydia zijn uitgesloten.

11.5.4.6.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

- **Wacht bij voorkeur** de uitslag van het aanvullend onderzoek af.
- Bij een **negatieve test op chlamydia en gonorroe:** wacht 4 weken spontaan herstel af
  - Indien geen spontaan herstel: test opnieuw op chlamydia en gonorroe om fout-negatieven uit te sluiten en op *Mycoplasma genitalium* en *Trichomonas vaginalis* (zie richtlijn labotesten)
- Indien bij urethritis vanwege de ernst van de klachten of andere redenen de uitslag van het aanvullend onderzoek niet kan worden afgewacht: Start direct na afname van materiaal voor aanvullend onderzoek met een empirische behandeling

11.5.4.6.2. Indicaties voor verwijzing

Overleg met de medisch microbioloog of verwijs naar de uroloog/ gynaecoloog bij persisterende klachten ondanks behandeling (CA).

11.5.4.6.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.4.6.4. Referenties

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHG-standaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*
- Cina, M., Baumann, L., Egli-Gany, D., Halbeisen, F. S., Ali, H., Scott, P., & Low, N. (2019). Mycoplasma genitalium incidence, persistence, concordance between partners and progression: systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Infections, 95 (5), 328–335. *https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053823*
- Fifer, H., Merrick, R., Pitt, R., Yung, M., Allen, H., Day, M., Sinka, K., Woodford, N., Mohammed, H., Brown, C. S., Hughes, G., Cole, M., & MARS Collaborators Group. (2021). Frequency and Correlates of Mycoplasma genitalium Antimicrobial Resistance Mutations and Their Association With Treatment Outcomes: Findings From a National Sentinel Surveillance Pilot in England. Sexually Transmitted Diseases, 48(12), 951– 954. *https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001493*
- Jespers, V., Stordeur, S., Desomer, A., Carville, S., Jones, C., Lewis, S., Perry, M., Cordyn, S., Cornelissen, T., Crucitti, T., Danhier, C., De Baetselier, I., De Cannière, A.-S., Dhaeze, W., Dufraimont, E., Kenyon, C., Libois, A., Mokrane, S., Padalko, E., … Dekker, N. (2023). Diagnose en aanpak van Gonorroe en Syfilis. *https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-10/KCE_371As_Diagnose_En_Aanpak_Gonorroe_Syfilis_Synthese.pdf*
- Machalek, D. A., Tao, Y., Shilling, H., Jensen, J. S., Unemo, M., Murray, G., Chow, E. P. F., Low, N., Garland, S. M., Vodstrcil, L. A., Fairley, C. K., Hocking, J. S., Zhang, L., & Bradshaw, C. S. (2020). Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Infectious Diseases, 20(11), 1302–1314. *https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30154-7*
- Martens, L., Kuster, S., de Vos, W., Kersten, M., Berkhout, H., & Hagen, F. (2019). Macrolide-Resistant Mycoplasma genitalium in Southeastern Region of the Netherlands, 2014-2017. Emerging Infectious Diseases, 25(7), 1297–1303. *https://doi.org/10.3201/eid2507.181556*
- PHAC. (2021). Sexually transmitted and blood-borne infections: Guides for health professionals: Mycoplasma Genitalium guide: Key information and resources. https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexuallytransmitted-infections/canadian-guidelines/mycoplasma-genitalium.html#Treatment
- Romano, S. S., Jensen, J. S., Lowens, M. S., Morgan, J. L., Chambers, L. C., Robinson, T. S., Totten, P. A., Soge, O.

O., Golden, M. R., & Manhart, L. E. (2019). Long Duration of Asymptomatic Mycoplasma genitalium Infection After Syndromic Treatment for Nongonococcal Urethritis. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 69(1), 113–120. *https://doi.org/10.1093/cid/ciy843*
- Sonnenberg, P., Ison, C. A., Clifton, S., Field, N., Tanton, C., Soldan, K., Beddows, S., Alexander, S., Khanom, R., Saunders, P., Copas, A. J., Wellings, K., Mercer, C. H., & Johnson, A. M. (2015). Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). International Journal of Epidemiology, 44(6), 1982–1994. *https://doi.org/10.1093/ije/dyv194*
- Trienekens, S. C. M., Koedijk, F. D. H., van den Broek, I. V. F., Vriend, H. J., Op de Coul, E. L. M., van Veen, M. G., van Sighem, A. I., Stirbu-Wagner, I., & van der Sande, M. A. B. (2012). Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2011. *https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201051001.pdf*
- Van Royen, P., Van Thienen, K., Mokrane, S., Goossens, M., Piessens, V., Cornelissen, T., Coorevits, L., De Baetselier, I., Tency, I., Verhoeven, V., & Janssen, A. (2025). Diagnose, behandeling, opvolging en doorverwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn. *https://www.worel.be/worel/guidelinesoverview*
- WHO. (2025, September 5). The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Technical Document. *https://www.who.int/publications/i/item/B09489*

11.5.4.7. Syfilis

Patiënten met een vroege, besmettelijke syfilis moet worden geadviseerd om zich te onthouden van seks tot een week na het begin van de behandeling. (AB et al., 2023; Jespers et al., 2023).
Alle patiënten bij wie de diagnose syfilis is gesteld, moeten tests op andere SOI, waaronder HIV, aangeboden krijgen. (AB et al., 2023; Jespers et al., 2023).
Spreek klinische en serologische controles af 6 en 12 maanden na de behandeling (AB et al., 2023). Een eventuele snellere controle na 1 en/of 3 maand kan aangewezen zijn bij risico op re-infectie, symptomen verdacht voor neurosyfilis, risico op lost to follow-up en noodzaak voor geruststelling van de patiënt (Jespers et al., 2023).
De behandeling is succesvol als de VDRL of RPR-titer met een factor 4 daalt. Als de VDRL/RPR-titer na 6-12 maanden voor vroege syfilis (primaire, secundaire, vroeg latente syfilis), en 12- 24m voor late syfilis niet gedaald is of na een aanvankelijke daling weer stijgt, is er sprake van een falende behandeling of recidief.
Zie hoofdstuk Asymptomatische SOI en partnerbehandeling voor indicaties voor partnerwaarschuwing.

11.5.4.7.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Behandel of verwijs naar een dienst infectiologie of soi/ HIV referentiecentra bij:
- Actieve syfilis.
- Positieve serologische testen in combinatie met klinische gegevens.
- Overweeg onmiddellijke behandeling van seksuele partners, vooral zwangere partners, tenzij deze contacten regelmatig langs kunnen komen op consultatie om syfilis uit te sluiten door middel van klinisch en serologisch onderzoek (0, 6 weken en 3-6 maand).

11.5.4.7.2. Indicaties voor verwijzing

Verwijs de volgende patiënten met syfilis altijd naar een dienst infectiologie of soi/ HIV referentiecentra:
- Bij klinisch beeld van een symptomatische late syfilis (neurosyphilis, otosyphilis, oculaire syphilis, etc.) (CA).
- Zwangeren (ook naar de gynaecoloog) (CA).
- Patiënten met een co-infectie door HIV (CA).
- Verwijs patiënten alsnog als de behandeling faalt of herinfectie optreedt (CA).
- Na aanvang van behandeling: bij moeilijke interpretatie van serologische testen (CA).

11.5.4.7.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.4.7.4. Referenties

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHGstandaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*.
- Janier, M., Unemo, M., Dupin, N., Tiplica, G. S., Potočnik, M., & Patel, R. (2021). 2020 European guideline on the management of syphilis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 35(3), 574–588. *https://doi.org/10.1111/jdv.16946*
- Jespers, V., Stordeur, S., Desomer, A., Carville, S., Jones, C., Lewis, S., Perry, M., Cordyn, S., Cornelissen, T., Crucitti, T., Danhier, C., De Baetselier, I., De Cannière, A.-S., Dhaeze, W., Dufraimont, E., Kenyon, C., Libois, A., Mokrane, S., Padalko, E., … Dekker, N. (2023).
- Diagnose en aanpak van Gonorroe en Syfilis. *https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-10/KCE_371As_Diagnose_En_Aanpak_Gonorroe_Syfilis_Synthese.pdf*
- Kingston, M., Apea, V., Evans, C., Fifer, H., Foster, K., Patrick, P., Grant, A., Manns, V., Ramsden, S., Sinka, K., Sukthankar, A., Sullivan, A., & Tyler, S. (2024). BASHH UK guidelines for the management of syphilis 2024. International Journal of STD & AIDS, 35(14), 1142–1160. *https://doi.org/10.1177/09564624241280406*
- Schober, P. C., Gabriel, G., White, P., Felton, W. F., & Thin, R. N. (1983). How infectious is syphilis? The British Journal of Venereal Diseases, 59(4), 217–219. *https://doi.org/10.1136/sti.59.4.217*

11.5.4.8. Herpes genitalis

Aanvullend onderzoek is meestal niet nodig. De diagnose kan op basis van het klinisch beeld gesteld worden. Overweeg bij twijfel om een PCR te doen op materiaal uit een actieve laesie. De indicatie voor serologisch onderzoek is beperkt.
Maak onderscheid tussen een primo-infectie (veel klachten, algemene verschijnselen, groot geïnfecteerd oppervlak, gezwollen lymfeklieren) en een recidief. Ook bij een recidief dient een onderscheid gemaakt te worden tussen een recidief met geringe en een recidief met ernstige klachten.
Bij een recidief met geringe klachten wordt een symptomatisch behandeling aanbevolen:

- een indrogende pasta, bijvoorbeeld zinkoxidesmeersel, **vaseline met 10% zinkoxide TMF** (beter afwasbaar) of zinksulfaatvaselinecrème 0,5% (geeft geen vlekken),
- lokale pijnstilling met **lidocaïnezinkoxidesmeersel 5%,**
- systemische pijnstilling met paracetamol of een NSAID.

Wees ook steeds alert op eventuele secundaire bacteriële infecties en behandel deze.
Contactopsporing is niet zinvol (effectieve preventie is niet mogelijk), het informeren van seksuele partners wel. (AB et al., 2023).

11.5.4.8.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Primo-infectie:
Start een antivirale behandeling binnen 5 dagen na het begin van de symptomen of zolang de herpesinfectie nog in progressie is (nog nieuwe letsels gevormd worden) (CA):

- Bij iedereen te overwegen
- Bij ernstige klachten en bij immuun gecompromitteerde patiënten

Recidief:
In de meeste gevallen is een lokale symptomatische behandeling (zie inleiding) voldoende.
Start een antivirale behandeling < 48 uur (via zelfbehandeling) na het ontstaan van de eerste tekenen (prodromen):

- Bij patiënten met ernstige klachten.
- Bij zwangerschapsduur < 34 weken met ernstige klachten.
- Bij immuungecompromitteerde patiënten (zie concept inleiding).

Indicaties voor profylactische therapie

- Gedurende de laatste 4 weken van de zwangerschap na een recidief of primo-infectie bij een zwangerschapsduur < 34 weken in overleg met de verloskundige of gynaecoloog.
- Bij **frequente recidieven (> 6 per jaar) met veel klachten.** Evalueer na 6-12 maanden en bespreek daarna samen met de patiënt of de medicatie op proef kan worden gestaakt. Hervat de medicatie als na het staken frequent recidieven optreden (≥ 2 episoden in korte tijd) en evalueer vervolgens jaarlijks.

11.5.4.8.2. Indicaties voor verwijzing en overleg

- Bij zwangerschapsduur ≥ 34 weken en primo-infectie:
  - **verwijs de patiënt naar de gynaecoloog voor een sectio caesarea (zwangeren met een recidief kunnen vaginaal bevallen).**
  - overleg met de gynaecoloog of diagnostiek en behandeling alvast gestart moeten worden.
- Bij zwangerschapsduur ≥ 34 weken en recidief of primo infectie:
  - overleg met de gynaecoloog over profylactisch therapie gedurende de laatste 4 weken van de zwangerschap.

11.5.4.8.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.4.8.4. Referenties

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHGstandaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen. *https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/het-soa-consult*
- Abudalu, M., Tyring, S., Koltun, W., Bodsworth, N., & Hamed, K. (2008). Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. Clinical Infectious Diseases :An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 47(5), 651–658. *https://doi.org/10.1086/590561*
- Chosidow, O., Drouault, Y., Leconte-Veyriac, F., Aymard, M., Ortonne, J. P., Pouget, F., Revuz, J., Decazes, J. M., & Malkin, J. E. (2001). Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. The British Journal of Dermatology, 144(4), 818–824. *https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04139.x*
- Fife, K. H., Barbarash, R. A., Rudolph, T., Degregorio, B., & Roth, R. (1997). Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of firstepisode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. Sexually Transmitted Diseases, 24(8), 481–486. *https://doi.org/10.1097/00007435-199709000-00007*
- Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., & Jordan, V. (2016). Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(8). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2*
- Hollier, L. M., & Wendel, G. D. (2008). Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. *https://doi.org/10.1002/14651858.CD004946.pub2*
- Le Cleach, L., Trinquart, L., Do, G., Maruani, A., Lebrun-Vignes, B., Ravaud, P., & Chosidow, O. (2014a). Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(8). *https://doi.org/10.1002/14651858.CD009036.pub2*
- Mertz, G. J., Critchlow, C. W., Benedetti, J., Reichman, R. C., Dolin, R., Connor, J., Redfield, D. C., Savoia, M. C., Richman, D. D., & Tyrrell, D. L. (1984). Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. JAMA, 252(9), 1147–1151.
- Patel, R., Green, J., Moran, B., Clarke, E., Seneviratne, K., Evans, C., Young, F., Nicholson, M., Pelosi, E., Kingston, M., & Foley, E. (2025). British Association of Sexual Health and HIV UK national guideline for the management of anogenital herpes, 2024. International Journal of STD & AIDS, 36(2), 90–105.

https://doi.org/10.1177/09564624241282396
- Patel, R., Moran, B., Clarke, E., Geretti, A. M., Lautenschlager, S., Green, J., Donders, G., Gomberg, M., Samraj, S., Tiplica, G. S., & Foley, E. (2025). 2024 European guidelines for the management of genital herpes. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 39(4), 742–758. *https://doi.org/10.1111/jdv.20450*
- Sacks, S. L., Aoki, F. Y., Diaz-Mitoma, F., Sellors, J., & Shafran, S. D. (1996). Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group. JAMA, 276(1), 44–49.
- Saiag, P., Praindhui, D., & Chastang, C. (1999). A double-blind, randomized study assessing the equivalence of valacyclovir 1000 mg once daily versus 500 mg twice daily in the episodic treatment of recurrent genital herpes. Genival Study Group. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 44(4), 525–531. *https://doi.org/10.1093/jac/44.4.525*.
- Spruance, S. L., Tyring, S. K., DeGregorio, B., Miller, C., & Beutner, K. (1996). A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. Archives of Internal Medicine, 156(15), 1729–1735.
- Workowski, K. A., Bachmann, L. H., Chan, P. A., Johnston, C. M., Muzny, C. A., Park, I., Reno, H., Zenilman, J. M., & Bolan, G. A. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR. Recommendations and Reports : Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports, 70(4), 1– 187. *https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1*

11.5.4.9. Partnerbehandeling en behandeling van asymptomatische SOI (Seksueel Overdraagbare Infecties)

Bij aanwezigheid van een al dan niet asymptomatische soi is een soi anamnese met zo nodig aanvullend onderzoek nodig.
Hou bij het testen van partners steeds rekening met de windowperiode van een soi, de tijd tussen de besmetting en wanneer de diagnostische test betrouwbaar positief is (zie aanbevelingen laboratoriumdiagnostiek).

11.5.4.9.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Chlamydia en Gonorroe:
Behandeling is geïndiceerd bij een positieve testuitslag (CA). (Doe bij een negatieve test zo nodig een nieuwe afname twee weken na een risicocontact wegens de "windowperiode" van twee weken) Partnerwaarschuwing bij:
- Mannen met klachten: alle partners uit de periode 4-6 weken voor het begin van de klachten.
- Mannen zonder klachten: alle partners uit de voorafgaande 6 maanden.
- Vrouwen (met én zonder klachten): alle partners uit de voorafgaande 6 maanden.

Trichomonas vaginalis:
Alle partners van de voorafgaande 4 weken worden meebehandeld en getest, ongeacht of er wel of geen klachten zijn.
Partnerwaarschuwing bij:
Alle partners van de voorgaande 4 weken
Syfilis
Overweeg onmiddellijke behandeling van seksuele partners, vooral zwangere partners, tenzij deze contacten regelmatig langs kunnen komen op consultatie om syfilis uit te sluiten door middel van klinisch en serologisch onderzoek (0, 6 weken en 3-6 maand). Zie ook hoofdstuk Syfilis.
Partnerwaarschuwing bij:
- Primaire syfilis: alle partners van de afgelopen 3 maanden, ongeacht of er wel/niet een condoom is gebruikt.
- Vroeg-latente syfilis: alle partners van de afgelopen 12 maanden.
- Latente syfilis van onbekende duur: alle partners van de voorafgaande 12 tot 24 maanden.
- Laat-latente syfilis en tertiaire syfilis: waarschuw in het geval van een langdurige relatie de partner en eventuele kinderen van vrouwelijke patiënten.

Mycoplasma genitalium:
Schrijf geen antibiotica voor aan asymptomatische dragers (mannelijk/vrouwelijk). Behalve als een vaste partner (man of vrouw) van een man met aanhoudende urethritissymptomen (>4 weken) drager blijkt te zijn van Mycoplasma genitalium.

11.5.4.9.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.4.9.3. Referenties

- AB, E., Bruggeling, N., Donker, G., Posthuma, J., Schep, A., Stam, A., Swarte, C., Van der Spruit, R., & Wittenberg, J. (2023). NHG-standaard: Het soa-consult. In NHG-richtlijnen.
- .
- Cina, M., Baumann, L., Egli-Gany, D., Halbeisen, F. S., Ali, H., Scott, P., & Low, N. (2019). Mycoplasma genitalium incidence, persistence, concordance between partners and progression: systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Infections, 95(5), 328–335. *https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053823*
- Cotch, M. F., Pastorek, J. G., Nugent, R. P., Hillier, S. L., Gibbs, R. S., Martin, D. H., Eschenbach, D. A., Edelman, R., Carey, J. C., Regan, J. A., Krohn, M. A.,Klebanoff, M. A., Rao, A. V, & Rhoads, G. G. (1997). Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Sexually Transmitted Diseases, 24(6), 353–360. *https://doi.org/10.1097/00007435-199707000-00008*
- Janier, M., Unemo, M., Dupin, N., Tiplica, G. S., Potočnik, M., & Patel, R. (2021). 2020 European guideline on the management of syphilis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 35(3), 574–588. *https://doi.org/10.1111/jdv.16946*
- Jespers, V., Stordeur, S., Desomer, A., Carville, S., Jones, C., Lewis, S., Perry, M., Cordyn, S., Cornelissen, T., Crucitti, T., Danhier, C., De Baetselier, I., De Cannière, A.-S., Dhaeze, W., Dufraimont, E., Kenyon, C., Libois, A., Mokrane, S., Padalko, E., … Dekker, N. (2023). Diagnose en aanpak van Gonorroe en Syfilis. *https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-10/KCE_371As_Diagnose_En_Aanpak_Gonorroe_Syfilis_Synthese.pdf*
- Kingston, M., Apea, V., Evans, C., Fifer, H., Foster, K., Patrick, P., Grant, A., Manns, V., Ramsden, S., Sinka, K., Sukthankar, A., Sullivan, A., & Tyler, S. (2024). BASHH UK guidelines for the management of syphilis 2024. International Journal of STD & AIDS, 35(14), 1142–1160. *https://doi.org/10.1177/09564624241280406*
- Schober, P. C., Gabriel, G., White, P., Felton, W. F., & Thin, R. N. (1983). How infectious is syphilis? The British Journal of Venereal Diseases, 59(4), 217–219. *https://doi.org/10.1136/sti.59.4.217*
- Sonnenberg, P., Ison, C. A., Clifton, S., Field, N., Tanton, C., Soldan, K., Beddows, S., Alexander, S., Khanom, R., Saunders, P., Copas, A. J., Wellings, K., Mercer, C. H., & Johnson, A. M. (2015). Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). International Journal of Epidemiology, 44(6), 1982–1994. *https://doi.org/10.1093/ije/dyv194*
- Van Royen, P., Van Thienen, K., Mokrane, S., Goossens, M., Piessens, V., Cornelissen, T., Coorevits, L., De Baetselier, I., Tency, I., Verhoeven, V., & Janssen, A. (2025). Diagnose, behandeling, opvolging en doorverwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn. *https://www.worel.be/worel/guidelinesoverview*.
- WHO. (2025, September 5). The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Technical Document. *https://www.who.int/publications/i/item/B09489*

11.5.5. Gastro-intestinale infecties

11.5.5.1. Acute gastro-enteritis (geen reizigersdiarree)

Een acute gastro-enteritis is meestal van virale oorsprong en kent doorgaans een spontaan gunstig klinisch

verloop met verdwijnen van de klachten binnen een periode van twee weken.

11.5.5.1.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een patiënt met acute gastro-enteritis (GRADE 1B).
De behandeling moet in de eerste plaats gericht zijn op de preventie of de correctie van dehydratatie.
Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij:

- dysenteriesyndroom (diarree met koorts, bloederige stoelgang en/of belangrijke aantasting van de algemene toestand) (GRADE 2C)
- immunogecompromitteerde patiënten (oncologisch, immunotherapie, …)

Hospitalisatie is aangewezen bij:

- patiënten met een septisch beeld, ernstige aantasting van de algemene toestand en bloederige diarree (GRADE 1C*)
- patiënten met (ernstige) dehydratatie waarbij ambulante orale rehydratatie niet gegarandeerd kan worden (GRADE 1C*)

Overleg met gastro-enteroloog is geïndiceerd bij patiënten met inflammatoir darmlijden.
Een stoelgangsonderzoek kan overwogen worden bij **aanhoudende diarree** *(>10 dagen) teneinde een eventuele oorzakelijke behandeling in te stellen (GRADE 2C), alsook* **vóór de start van een empirische behandeling**.

11.5.5.1.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.5.1.3. Referenties

- Diarrhée aiguë bénigne chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation décembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- RIZIV 2016 Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport *https://www.riziv.fgov.be/sitecollectiondocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf*
- DUODECIM. (2015). Diarree veroorzaakt door microben.
- NHG -Belo JN, B. M., Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. (2014). NHG-Standaard Acute diarree.
- Gottlieb, T., & Heather, C. S. Diarrhoea in adults (acute). BMJ clinical evidence, 2011.

11.5.5.2. Diverticulitis

11.5.5.2.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Er is weinig bekend over het natuurlijk verloop en de prognose van diverticulitis maar recent onderzoek toont aan dat **antibiotica niet nuttig zijn voor de behandeling van ongecompliceerde diverticulitis (GRADE 1A)**.
Antibiotica zijn wel geïndiceerd:

- bij immunogecompromitteerde, bij patiënten met belangrijke comorbiditeit, bij een CRP >150mg/L (GRADE 1C*)
- bij gecompliceerde diverticulitis bevestigd door CT-abdomen (GRADE 1C*)

Hospitalisatie is geïndiceerd bij ernstig inflammatoir syndroom of sepsis (GRADE 1C*)

11.5.5.2.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.5.2.3. Referenties

- Diverticulite aiguë du côlon. Une évolution souvent favorable sans hospitalisation ni antibiotique Rev Prescrire 2018 ; 38 (421) : 837-842
- Chevalier, P. Antibiotica hebben geen meerwaarde bij patiënten met acute, ongecompliceerde diverticulitis: de bevestiging. Minerva. 15/02/2018
- Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et al; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group.

Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT proven uncomplicated acute diverticulitis. Br J Surg 2017;104:52-61. DOI: 10.1002/bjs.10309
- HAS. Prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique Novembre 2017 *https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/fs_diverticulite_v5.pdf*

11.5.5.3. Peri-anaal abces

11.5.5.3.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

De behandeling van een peri-anaal abces is in de eerste plaats chirurgisch met incisie en drainage (GRADE 1C*). De Indicaties voor antimicrobiële behandeling preoperatief in de ambulante praktijk is onduidelijk.

11.5.5.3.2. Referenties

- Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Sailer M, Schiedect T. S3 Guideline: anal abcess. J Colorectal Dis 2012; 27: 831-837.

11.5.5.4. Eradicatie van *Helicobacter pylori*

11.5.5.4.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Wanneer Helicobacter pylori is aangetoond bij patiënten met een duodenaal ulcus (GRADE 1A), een maagulcus (GRADE 1B) of dyspepsie (GRADE 1A) is een eradicatietherapie aangewezen.

11.5.5.4.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.5.4.3. Referenties

- Ford, A. C., Gurusamy, K. S., Delaney, B., Forman, D., & Moayyedi, P. (2016). Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. The Cochrane database of systematic reviews, 4, Cd003840. doi:10.1002/14651858.CD003840.pub5
- Après antibiothérapie, vérifier la disparition de H. pylori par un test non invasif Rev Prescrire 2015 ; 35 (384) : 759
- Prescrire Rédaction. Infection par Helicobacter pylori et ulcère gastrique ou duodénal. Rev Prescrire 2015;35:756-62.
- Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015;351:h4052.
- Ferrant L. Eradicatie van Helicobacter pylori bij functionele dyspepsie. Minerva 2012;11(8):99-100.
- Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.

11.5.6. Tandgerelateerde infecties in de mond

Bij abcessen in het melkgebit of in het definitieve gebit zijn antibiotica zelden aangewezen. Patiënten met een abces in de mond worden best naar een tandarts verwezen voor tandheelkundige behandeling (“source control”). Meer informatie kan u hierover vinden in de *https://kce.fgov.be/nl/richtlijn-voor-het-rationeel-voorschrijven-van-antibiotica-in-de-tandartspraktijk*.

11.5.6.1. Referenties

- Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Declerck D, Depuydt P, Eloot A, Carvalho JC, Teughels W, Cauwels R, Leprince J, Toma S, Michiels K, Aryanpour S, Vanden Abbeele A, De Bruyne M. Guideline on the prudent prescription of antibiotics in the dental office. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2020. *KCE Reports 332. D/2020/10.273/23*.

11.5.7. Oftalmologische infecties

11.5.7.1. Acute conjunctivitis

Op basis van anamnese en onderzoek kan geen betrouwbaar onderscheid worden gemaakt tussen een bacteriële en een virale conjunctivitis.
Raad het gebruik van contactlenzen af. Adviseer voordat lenzen weer worden gebruikt om harde lenzen extra te reinigen en om zachte lenzen te vervangen en daarbij nieuwe reinigingsvloeistof te gebruiken en lenzenhouders grondig te reinigen en te desinfecteren (Bolsius et al., 2024)

11.5.7.1.1. Indicaties voor antimicrobiële behandeling

Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een acute infectieuze conjunctivitis (GPS).
Als een antibioticum niet geïndiceerd is kan een indifferent middel zoals kunsttranen verzachtend werken
Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij risicopatiënten zoals immuungecompromitteerde patiënten of mensen met vooraf bestaande oogaandoeningen (recente oogoperaties, chronisch infectieuze oogziekten…).
Antibiotica kunnen overwogen worden bij:

- ernstige klachten met als doel een snellere symptoomresolutie (CA)
- geen merkbare verbetering na 1 week zonder antibiotica (CA).

11.5.7.1.2. Indicaties voor verwijzing

- **Bij alarmsymptomen** (pijn, visusverandering, fotofobie, misselijkheid en braken):
  - Bij het eerste consult als deze niet verklaard kunnen worden door de conjunctivitis.
  - Die aanhouden na het eerste consult en niet verklaard kunnen worden uit een normaal beloop van een conjunctivitis.
- Als een conjunctivitis behandeld met antibiotica na 1 week niet (vrijwel) is genezen (CA).
- **Een pasgeborene** met een conjunctivitis die binnen 10 dagen na de geboorte is ontstaan dient dezelfde dag naar de oogarts.

11.5.7.1.3. Antimicrobiële behandeling

11.5.7.1.4. Referenties

- Conjonctivites présumées bactériennes. La Revue Prescrire 2018; 38: 61-64
- NHG (2017). NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (Tweede herziening): *https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma*
- RIZIV. Geneesmiddelen, C. v. d. E. v. d. M. P. i. (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from *https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf*
- Sheikh, A., Hurwitz, B., van Schayck, C. P., McLean, S., & Nurmatov, U. (2012). Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. The Cochrane database of systematic reviews(9), CD001211. doi:10.1002/14651858.CD001211.pub3
- Epling, J. (2012). Bacterial conjunctivitis. BMJ clinical evidence, 2012.
- Rose PW , Harnden A, Brueggemann AB, Perera R, Sheikh A, Crook D, Mant D. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366 :37-43.
- Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, Bink D, Sloos JH, van Weert HCP. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomized controlled trial. Br J Gen Pract 2005; 55 : 924-30.

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in children>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000280/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-01)

2. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/135/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-01)
3. **BMJ Best Practice**, *Community-acquired pneumonia (non COVID-19>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000108/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-01)
4. **BMJ Best Practice**, *Hospital-acquired pneumonia (non COVID-19)>Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000092/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-01)
5. **BMJ Best Practice**, *Sepsis in children>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1201/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-01)
6. **BMJ Best Practice**, *Sepsis in adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000098/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-01)
7. **BMJ Best Practice**, *Acute bronchitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/135/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-01)
8. **Worel**, *richtlijn Acute Rinosinusitis*, https://ebpnet.be/sites/default/files/2023-10/Richtlijn%20acute%20rinosinusitis_gevalideerd_NL_def%20%283%29.pdf (geraadpleegd op 2023-11-14)
9. **Worel**, *Richtlijn Acute keelpijn*, https://www.worel.be/web/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22D92B07FD-D857-4754-A153-A80700AFC55C%22%7D (geraadpleegd op 2017-10-09)
10. **BMJ Best Practice**, *Pulmonary tuberculosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/165/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-02)
11. **BMJ Best Practice**, *HIV-related opportunistic infections>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/899 (geraadpleegd op 2023-11-10)
12. **BAPCOC**, *Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen 2017*, https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf (geraadpleegd op 31-01-2024)
13. **KCE**, *Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk*, via https://ebpnet.be/nl/ebsources/1322?searchTerm=tand (geraadpleegd op 2020-11-01)
14. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Alternative Antibiotics>Antibiotic Selection*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE_ANTIBIOTICS (geraadpleegd op 2023-11-24)
15. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Overview of Long-Term Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#GUID-B13BD84B-5658-48A1-A4F7-1FCAA327A225 (geraadpleegd op 2023-11-24)
16. **CDS**, *SDI treatment guidelines, 2021>managing persons who have a history of penicillin allergy*, https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/penicillin-allergy.htm (geraadpleegd op 2024-01-10)
17. **BMJ Best Practice**, *Epiglottitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/452/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-24)
18. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Alternative Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE_ANTIBIOTICS (geraadpleegd op 2023-11-24)
19. **Picard Matthieu ; Robitaille Geneviève ; Karam Fatiha ; Daigle Jean-Marc ; Bédard François ; Biron Éric ; Tardif Mélanie R ; Lacombe-Barrios Jonathan ; Bégin Philippe**, *Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses.*, J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31170539
20. **Romano Antonino ; Valluzzi Rocco Luigi ; Caruso Cristiano ; Maggioletti Michela ; Quaratino Donato ; Gaeta Francesco**, *Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins.*, J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408440
21. **BMJ Best Practice**, *Urethritis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/54/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-24)
22. **Deak D. ; Outterson K. ; Powers J. H. ; Kesselheim A. S.**, *Progress in the Fight Against Multidrug-Resistant Bacteria? A Review of U.S. Food and Drug Administration-Approved Antibiotics, 2010-2015*, Ann Intern Med,

2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239977
23. **Prescrire Rédaction**, *Ceftazidime + avibactam - Zavicefta°. Une option en cas de résistance aux céphalosporines*, La Revue Prescrire, 2017
24. **Prescrire Rédaction**, *Ceftolozane + tazobactam (zerbaxa°) et pneumonies nosocomiales*, La Revue Prescrire, 2020
25. **Prescrire Rédaction**, *Ceftolozane + tazobactam (zerbaxa°) et infections urinaires ou intra-abdominales*, La Revue Prescrire, 2017
26. **The Medical Letter**, *Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa) – A New Intravenous Antibiotic*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2015
27. **Zorginstituut Nederland**, *macroliden*, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/macroliden#macroliden_typerende_bijwerkingen
28. **BMJ Best Practice**, *COPD>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-16)
29. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)**, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - 2025 report: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, GOLD, 2024
30. **Herath Samantha C ; Normansell Rebecca ; Maisey Samantha ; Poole Phillippa**, *Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188
31. **Ni Wentao ; Shao Xiaodi ; Cai Xuejiu ; Wei Chuanqi ; Cui Junchang ; Wang Rui ; Liu Youning**, *Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis.*, PLoS One, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812085
32. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Antimicrobial Agents>Macrolide Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (geraadpleegd op 2023-10-16)
33. **Singer Pierre ; Blaser Annika Reintam ; Berger Mette M ; Alhazzani Waleed ; Calder Philip C ; Casaer Michael P ; Hiesmayr Michael ; Mayer Konstantin ; Montejo Juan Carlos ; Pichard Claude ; Preiser Jean-Charles ; van Zanten Arthur R H ; Oczkowski Simon ; Szczeklik Wojciech ; Bischoff Stephan C**, *ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit.*, Clin Nutr, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348463
34. **Chen Yi-Ting ; Tai Kuan-Yu ; Lai Pei Chun ; Huang Yen Ta**, *Should we believe the benefit of intravenous erythromycin in critically ill adults with gastric feeding intolerance? Reinspecting the pieces of evidence from a series of meta-analyses.*, JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35188672
35. **Goelen Nick ; Jones Mike ; Huang I-Hsuan ; Carbone Florenca ; Janssen Pieter ; Tack Jan**, *Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence.*, United European Gastroenterol J, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36714973
36. **Koekkoek T.J. ; de Weerd G. ; Ros J.J.W.**, *Medicamenteuze behandeling van gastroparese*, Pharmaceutisch Weekblad, 2008
37. **BMJ Best Practice**, *Toxoplasmosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/557/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-11-07)
38. **Mokrane S. ; Verpoorten A. ; Nonneman A. ; Et al.**, *Acute keelpijn in de eerste lijn - Update 2025*, Werkgroep richtlijnen eerste lijn, 2025
39. **BMJ Best Practice**, *Rosacea>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/102/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-18)
40. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Inflammatory Papules and Pustules>Oral Medications for Inflammatory Papules and Pustules of Rosacea>Doxycycline and Other Tetracyclines*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rosacea#TOPIC_ZTF_LNR_BWB__DOXY (geraadpleegd op 2024-06-18)
41. **error : authors is missing**, *Toxoplasmosis>Management>Approach*, BMJ BP, 12

42. **CDC**, *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*, https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm (geraadpleegd op 2024-01-10)
43. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/prevention (geraadpleegd op 2023-11-02)
44. **Stern A. ; Green H. ; Paul M. ; Vidal L. ; Leibovici L.**, *Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients*, https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005590.pub3/full (geraadpleegd op 2024-01-10)
45. **Taplitz R.A. ; Kennedy E.B. ; Bow E.J. ; et al**, *Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update*, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00374 (geraadpleegd op 2024-01-10)
46. **EACS**, *Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PcP)*, https://eacs.sanfordguide.com/ois/eacs-pneumocystis-jirovecii-pneumonia-pcp (geraadpleegd op 2024-01-10)
47. **error : authors is missing**, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)>Approach*, BMJ BP, 2026
48. **LAREB**, *Sulfonamiden en trimethoprim bij infecties tijdens de zwangerschap*, https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Sulfonamiden-en-trimethoprim-bij-infecties-tijdens-de-zwangerschap (geraadpleegd op 2024-04-02)
49. **Le CRAT**, *Triméthoprime – Grossesse*, https://www.lecrat.fr/6669/ (geraadpleegd op 2024-04-02)
50. **Rodgers M. ; Machiels J. D.**, *Pulmonale bijwerkingen van nitrofurantoine*, Ge-Bu, 2024
51. **Gupta K. ; Hooton T.M. ; Naber K.G. ; et al**, *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/ (geraadpleegd op 2024-01-10)
52. **BMJ Best Practice**, *Acute cystitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/298/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-10)
53. **Laekeman G.**, *La poudre de canneberge pour prévenir les infections urinaires récurrentes ?*, Minerva, 2025
54. **error : authors is missing**, *Urinary Tract Infections in Women*, BMJ Best Practice, 2025
55. **Jepson R. G. ; Mihaljevic L. ; Craig J. C.**, *Cranberries for treating urinary tract infections*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD001322.pub2
56. **VRGT**, *Tuberculose>Info voor professionelen>Artsen en gezondheidswerkers*, https://tuberculose.vrgt.be/info-voor-professionelen/artsen-en-gezondheidswerkers (geraadpleegd op 2024-01-10)
57. **NICE**, *Tuberculosis*, NICE Guideline, 2024
58. **Brayfield. A. ; Cadart C.**, *Martindale, The Complete Drug Reference*, https://www.micromedexsolutions.com/ (geraadpleegd op 2024-12-20)
59. **Zimmerli W. ; Widmer A.F. ; Blatter M. ; Frei R. ; Ochsner P.E.**, *Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605897/ (geraadpleegd op 2024-01-10)
60. **Karlsen Ø.E. ; Borgen P. ; Bragnes B.**, *Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859235/ (geraadpleegd op 2024-01-10)
61. **Schweizer Marin L ; Furuno Jon P ; Harris Anthony D ; Johnson J Kristie ; Shardell Michelle D ; McGregor Jessina C ; Thom Kerri A ; Cosgrove Sara E ; Sakoulas George ; Perencevich Eli N**, *Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, BMC Infect Dis, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011388
62. **Kim Sung-Han ; Kim Kye-Hyung ; Kim Hong-Bin ; Kim Nam-Joong ; Kim Eui-Chong ; Oh Myoung-don ; Choe Kang-Won**, *Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, Antimicrob Agents Chemother, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984229
63. **Stryjewski Martin E ; Szczech Lynda A ; Benjamin Daniel K ; Inrig Jula K ; Kanafani Zeina A ; Engemann John J ; Chu Vivian H ; Joyce Maria J ; Reller L Barth ; Corey G Ralph ; Fowler Vance G**, *Use of vancomycin or*

first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia., Clin Infect Dis, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173215
64. **Jones B. E. ; Ying J. ; Stevens V. ; Haroldsen C. ; He T. ; Nevers M. ; Christensen M. A. ; Nelson R. E. ; Stoddard G. J. ; Sauer B. C. ; Yarbrough P. M. ; Jones M. M. ; Goetz M. B. ; Greene T. ; Samore M. H.**, *Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia*, JAMA Intern Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32065604|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2760778/jamainternal_jones_2020_oi_190118.pdf
65. **BMJ Best Practice**, *Clostridioides difficile-associated disease> Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/230/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-10)
66. **Gentry Chris A ; Campbell Darien L ; Williams Riley J**, *Outcomes associated with recent guideline recommendations removing metronidazole for treatment of non-severe Clostridioides difficile infection: a retrospective, observational, nationwide cohort study.*, Int J Antimicrob Agents, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33465458
67. **Sakoulas G.**, *Does Prior Evidence of Macrolide Allergy Portend Subsequent Fidaxomicin Allergy?*, NEJM J Watch, 2025
68. **BMJ Best Practice**, *Dermatophyte infections>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-06)
69. **Van Baalen J. ; Claassen N. ; Greving J. ; Et al.**, *NHG-Standaard Dermatomycosen*, NHG, 2022
70. **BMJ Best Practice**, *Systemic candidiasis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1062/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-11-06)
71. **Dynamed**, *Overview of Systemic Antifungal Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/overview-of-systemic-antifungal-therapy#GUID-62FE285C-C18C-43BD-B1A7-C113AAF9FB36 (geraadpleegd op 2023-11-06)
72. **BMJ Best Practice**, *Leishmaniasis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/527/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-06)
73. **Dynamed**, *Nystatin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/nystatin (geraadpleegd op 2023-11-06)
74. **Dynamed**, *Dermatophyte infections>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2026-09-29)
75. **error : authors is missing**, *Strongyloides Infection>Management>Approach*, BMJ BP, 2023
76. **Dynamed**, *Mebendazole>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mebendazole (geraadpleegd op 2023-11-06)
77. **Dynamed**, *Whipworm Infection>Management>Medications>Benzimidazoles*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/whipworm-infection#GUID-F2D055EF-F39C-4834-9091-BE7A9E8F2846 (geraadpleegd op 2023-11-06)
78. **BMJ Best Practice**, *Tapeworm infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/358/treatment-algorithm?q=Tapeworm%20infection&c=suggested (geraadpleegd op 2023-11-06)
79. **NHG**, *Worminfecties (mei 2019)*, https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/worminfecties#volledige-tekst (geraadpleegd op 2025-05-08)
80. **Farmacotherapeutisch Kompas**, *Worminfecties*, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/worminfecties#worminfecties_behandelplan_5 (geraadpleegd op 2025-02-01)
81. **Dynamed**, *Malaria Prophylaxis for Travelers>Chemoprophylaxis>Prophylactic agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/malaria-prophylaxis-for-travelers#PROPHYLACTIC_AGENTS (geraadpleegd op 2023-11-07)
82. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/prevention (geraadpleegd op 2023-11-07)
83. **BMJ Best Practice**, *Assessment of fever of unknown origin in adults>Diagnosis>Approach*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/375/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2023-11-07)
84. **BMJ Best Practice**, *Malaria infection>Diagnosis> Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/diagnosis-approach (geraadpleegd op 31-01-2024)
85. **Dynamed**, *Mefloquine>Medication Safety*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mefloquine#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147 (geraadpleegd op 2023-11-07)
86. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/prevention (geraadpleegd op 2023-11-07)
87. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-07)
88. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-11-07)
89. **BMJ Best Practice**, *Giardiasis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/353/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-07)
90. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-11-12)
91. **Dynamed**, *Amebiasis>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/amebiasis#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2023-12-15)
92. **BMJ Best Practice**, *Clostridioides difficile-associated disease*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/230/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2025-01-23)
93. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-07)
94. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/prevention (geraadpleegd op 2023-11-07)
95. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice> Toxoplasmosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/557/pdf/557/Toxoplasmosis.pdf (geraadpleegd op 2025-04-29)
96. **Dynamed**, *Pentamidine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/pentamidine (geraadpleegd op 2023-11-07)
97. **Dynamed**, *Pyrimethamine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/pyrimethamine#GUID-2B1D6188-FDD6-4DAD-8908-DDCEA328FE97 (geraadpleegd op 2023-11-07)
98. **BMJ Best Practice**, *Acute varicella-zoster>Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/603/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-11-07)
99. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-07)
100. **Lancaster T.**, *Review: early treatment of acute herpes zoster may prevent or shorten the duration of postherpeticneuralgia*, ACP Journal Club, 2000
101. **Alper B. S. ; Lewis P.R.**, *Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia?*, J Fam Pract, 2000
102. **Wareham D.**, *Postherpetic neuralgia*, BMJ Clin Evid, 2009, http://clinicalevidence.bmj.com
103. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-11-08)
104. **BAPCOC**, *BAPCOC Gids Anti-infectieuse behandeling*, https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_gids_antiinfectieuze_behandeling_2022.pdf (geraadpleegd op 2023-11-01)
105. **error : authors is missing**, *NHG-behandelrichtlijn: Gordelroos*, NHG, 2020
106. **BMJ Best Practice**, *Herpes simplex virus infection>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/53/management-approach (geraadpleegd op 2026-10-07)
107. **BMJ Best Practice**, *Cytomegalovirus infection>Management>Approach*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/560/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-10)
108. **BMJ Best Practice**, *Influenza infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/6/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-10)
109. **Hanula Ryan ; Bortolussi-Courval Émilie ; Mendel Arielle ; Ward Brian J. ; Lee Todd C. ; McDonald Emily G.**, *Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza: A Systematic Review and Meta-analysis*, JAMA Internal Medicine, 2023, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0699| https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2805976/jamainternal_hanula_2023_oi_230015_1685994476.11386.pdf
110. **Worel**, *Preventie van influenza*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1246?searchTerm=griep (geraadpleegd op 2018-07-14)
111. **BMJ Best Practice**, *Respiratory syncytial virus infection>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1165/prevention (geraadpleegd op 2023-11-10)
112. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-10)
113. **European AIDS Clinical Society**, *Initial Regimens for ART-naïve Adults — EACS Guidelines*, https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/art/eacs-initial-regimens-arv-naive-adults (geraadpleegd op 2025-03-20)
114. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Prognosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-10)
115. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-10)
116. **BMJ Best Practice**, *Post-exposure HIV prophylaxis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1109/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-10)
117. **Dynamed**, *Lamivudine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/lamivudine#GUID-706039FC-EAB9-4ECB-9191-048F20BD5787 (geraadpleegd op 2023-11-10)
118. **Dynamed**, *Tenofovir Disoproxil Fumarate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tenofovir-disoproxil-fumarate#GUID-B5A7A5A6-621D-456F-A3CA-DD2700D05015 (geraadpleegd op 2023-11-10)
119. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis C> Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/128/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-10)
120. **Reis S. ; Metzendorf M. I. ; Kuehn R. ; Popp M. ; Gagyor I. ; Kranke P. ; Meybohm P. ; Skoetz N. ; Weibel S.**, *Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD015395.pub3
121. **Dynamed**, *COVID-19 Management>Therapeutic Management>Remdesivir>Efficacy of Remdesivir*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/covid-19-management#TOPIC_GQV_NGY_3WB (geraadpleegd op 2023-11-16)

12. Immuniteit

12.1. Vaccins
12.2. Immunoglobulinen
12.3. Immunomodulatoren
12.4. Allergie

12.1. Vaccins

Plaatsbepaling

- Vaccins worden toegediend voor actieve immunisatie.
  - Het contact met het antigeen uit het vaccin leidt meestal tot een humoraal immuunantwoord (meting door antilichaambepaling) en een cellulair immuunantwoord (moeilijk te meten).
  - Het toegediende antigeen is een levende, verzwakte ziekteverwekker (virus of bacterie), een geïnactiveerd (dood) organisme of bestanddelen ervan (bv. antigeenextracten), een biosynthetisch bekomen antigeen of een geïnactiveerd exotoxine (anatoxine). In bepaalde COVID-19-vaccins coderen mRNA-strengen voor het antigeen.
  - Adjuvantia worden soms toegevoegd om het immuunantwoord te verhogen.
- Graad van bescherming
  - De duur van de immuniteit en dus van bescherming na toediening van een vaccin is wisselend.
  - De graad van bescherming kan slechts ten dele geëvalueerd worden door het bepalen van de antilichaamtiter; de klinische significantie van de antilichaamtiter is niet altijd duidelijk.
- Basisvaccinaties en het basisvaccinatieschema
  - De Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt een aantal basisvaccinaties aan, op basis van wetenschappelijke en epidemiologische argumenten: zie *Advies 9761, 2026*. *Tabel 12a.* toont het basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten. Dit betekent niet noodzakelijk dat deze vaccinaties opgenomen zijn in de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen. De vaccins die gratis worden aangeboden door de gemeenschappen worden eveneens vermeld in *Tabel 12a.*.
  - De HGR geeft ook advies over mogelijke en wenselijke inhaalvaccinaties wanneer er geen (volledige) vaccinatie uitgevoerd werd: zie *Advies HGR 9111 2013*.
- De Wereldgezondheidsorganisatie beoogt wereldwijd de eradicatie van polio en een sterke daling van het aantal baarmoederhalskankers en hepatitisinfecties, evenals de stop van de endemische verspreiding van mazelen en rubella (bv. in Europa). Vaccinatie tegen polio (verplicht in België), tegen mazelen en rubella, tegen hepatitis B en tegen humaan papillomavirus (HPV) is een van de sleutelstrategieën om deze doelen te bereiken. Dit vereist een jarenlange hoge vaccinatiegraad in de bevolking. Terwijl het poliovirus nog slechts in een beperkt aantal landen circuleert, is de circulatie van mazelen- en rubellavirussen nog veel wijder verspreid.
- Er bestaat geen bewijs van een oorzakelijk verband tussen vaccinatie en het ontstaan van multiple sclerose. De huidige gegevens tonen evenmin een effect van vaccinatie op het optreden van een nieuwe opstoot.[1]
- Na uitgebreid wetenschappelijk onderzoek zijn er geen argumenten voor een oorzakelijk verband tussen vaccinatie en autisme, noch tussen de aanwezigheid van thiomersal in vaccins en autisme of andere neurotoxische effecten.[2 3 4]
- Verplichte vaccinaties in België: de enige wettelijk verplichte vaccinatie bij kinderen is de primovaccinatie tegen polio. Verder zijn er twee inentingen die door de werkgever verplicht kunnen worden bij werknemers in specifieke hoogrisico-sectoren: het vaccin tegen tetanus en het vaccin tegen hepatitis B.
- Terugbetaling en verdeling van vaccins

- RIZIV-terugbetaling: voor een aantal vaccins is er terugbetaling voorzien door het RIZIV, soms enkel bij bepaalde groepen (klik op het symbool ‣b voor de terugbetalingsmodaliteiten).
- Vaccins verstrekt via de gemeenschappen
  - De vaccins voor de basisvaccinatie van zuigelingen, kinderen en adolescenten (*zie Tabel 12a. 12.1.*) worden gratis verstrekt door de Vlaamse Gemeenschap en de Franse Gemeenschap, met uitzondering van het rotavirusvaccin. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten. Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de gemeenschappen en de doelgroepen is te vinden via *website Vlaamse Gemeenschap* en *website Franse Gemeenschap*.
  - Een aantal vaccins wordt via dezelfde kanalen gratis verstrekt voor bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b. 12.1.*.
- Terugbetaling in kader van reizen: de vaccins gebruikt in het kader van reisgeneeskunde worden niet terugbetaald, tenzij het vaccin tegen rabiës.
- Een aantal vaccins wordt bij risicoberoepen volledig terugbetaald via het Federaal agentschap voor beroepsrisico's. Details zijn terug te vinden via de *website van Fedris*.
- Het vaccin tegen gele koorts mag wettelijk enkel toegediend worden door artsen verbonden aan een erkend centrum (zie Wanda voor artsen *(Travel clinics / yellow fever vaccination centres)*).

- Er zijn een aantal instanties in België die op hun website adviezen en nuttige informatie over vaccinaties geven.
  - De Hoge Gezondheidsraad (HGR): *www.hgr-css.be/domein-vaccinatie*. De HGR geeft aanbevelingen over vaccinatie, op basis van wetenschappelijke en epidemiologische argumenten. De HGR houdt geen rekening met de kostprijs van vaccinatie en doet dus geen kosten-batenafweging. Bij de vaccins worden in het Repertorium de adviezen van de HGR verkort weergegeven. Het BCFI geeft in zijn plaatsbepaling aanvullingen omtrent kracht van bewijs, de te verwachten winst in bepaalde groepen of de risico-batenverhouding.
  - Het Instituut voor Tropische Geneeskunde, met o.a. de richtlijnen in verband met reizigersvaccinatie: *Wanda voor artsen* (informatie enkel in het Engels) en *Wanda voor reizigers* (informatie in Nederlands, Frans en Engels).
  - Het Departement Zorg van de Vlaamse overheid: voor de vaccinatoren en voor het publiek: *allesovervaccineren.be*
  - Het vaccinatieprogramma van de Franse Gemeenschap: voor de vaccinatoren: *https://professionnels.vaccination-info.be/* en *www.vaccination-info.be/maladies-et-vaccins* ; voor het publiek *www.vaccination-info.be*

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - **Niet-levende vaccins** kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind (bv. vaccinatie tegen gele koorts in hoogrisicogebieden). **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren met een levend vaccin vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
  - Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor…) werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden [*zie Advies HGR 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
  - Een aantal vaccinaties worden door de Hoge Gezondheidsraad expliciet aanbevolen tijdens de

zwangerschap (*zie Advies HGR 8754, 2020*):

- **Influenzavaccinatie**, ongeacht het zwangerschapstrimester(*zie 12.1.1.5.*);
- **Kinkhoestvaccinatie** voor alle zwangere vrouwen tijdens elke zwangerschap tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap (*zie 12.1.2.3.*);
- **Tetanus-primovaccinatie** indien geen eerdere vaccinatie (*zie 12.1.2.1.*);
- **Vaccinatie tegen COVID-19:** de HGR beveelt vaccinatie tegen COVID-19 sterk en prioritair aan bij zwangere vrouwen met comorbiditeit of met een verwachte hoogrisicozwangerschap. Bij de andere zwangere vrouwen wordt vaccinatie aangemoedigd, met afwegen van de voordelen en de risico's en in overleg tussen de arts en de vrouw (zie *Advies HGR 9880 (2025)* en *12.1.1.16.*);
- **Bescherming tegen RSV van de jonge zuigeling:** er zijn twee preventieve strategieën: (1) vaccinatie van de moeder met het vaccin Abrysvo® tijdens de zwangerschap (*zie 12.1.1.18.*) en (2) toediening aan de jonge zuigeling van nirsevimab (*zie 11.4.2.*). De HGR stelt dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën *(zie Advies 9760, 2023)*. In sommige specifieke gevallen (bv. hoogrisicokinderen) kan toch nirsevimab toegediend worden aan kinderen van gevaccineerde moeders.

- **Borstvoeding**
  - **Niet-levende vaccins** kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.
  - **Levende verzwakte vaccins**
    - Wanneer de moeder geen of onvoldoende antistoffen tegen rubella heeft, kan zij gevaccineerd worden met het **vaccin tegen bof-mazelen-rubella** tijdens de periode van borstvoeding (ook dadelijk na de bevalling). Heel zelden zijn milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
    - Vaccinatie met het wordt tijdens de periode van borstvoeding best **vermeden** of borstvoeding wordt best onderbroken tot 2 weken na de toediening van het vaccin, zeker bij zuigelingen jonger dan 9 maanden. Bij reizen naar een endemisch gebied moet een individuele afweging worden gemaakt (*zie 12.1.1.13.*).
    - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

Oudere patiënten

- De HGR geeft advies over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Ondanks dat oudere patiënten frequent doelgroep zijn voor vaccinatie, is deze patiëntengroep vaak onderbestudeerd in klinische studies. Hierdoor is de effectiviteit van vaccins bij ouderen moeilijk te beoordelen.
- Niet alle vaccins die door de HGR worden aanbevolen voor oudere patiënten, worden terugbetaald. Hierdoor kan de kostprijs voor de patiënt hoog zijn. Deze kostprijs moet mee in rekening gebracht worden bij de overweging om een vaccin voor te schrijven bij de oudere patiënt.
- Bij de vaccins waarvoor de HGR oudere patiënten als doelgroep definieert en bij de vaccins met bijzondere aandachtspunten bij oudere patiënten, is een rubriek 'oudere patiënten' terug te vinden.

Interacties

- Interval tussen toediening van verschillende vaccins
  - Verschillende niet-levende vaccins of een niet-levend samen met een levend vaccin: deze mogen gelijktijdig toegediend worden, maar bij voorkeur op verschillende injectieplaatsen (om monitoring van lokale reacties toe te laten).
  - Verschillende levende vaccins: deze moeten ofwel op hetzelfde moment (maar in een ander lidmaat) ofwel met een interval van minstens 4 weken toegediend worden, dit in verband met mogelijke negatieve interferentie op de immuunrespons. Volgens experten worden gele-koortsvaccin en bof-

mazelen-rubellavaccin bij voorkeur met een interval van minimum 4 weken toegediend (indien niet haalbaar mogen ze toch gelijktijdig - maar in een ander lidmaat - toegediend worden).

- Wanneer in de laatste drie maanden immunoglobulinen toegediend werden, kan de vaccinatie met levende verzwakte vaccins minder doeltreffend zijn, en kan het wenselijk zijn een vaccinatie uit te stellen. Na toediening van immunoglobulinen wordt aanbevolen 3 maanden of langer (afhankelijk van het type Ig en de dosis Ig) te wachten alvorens het vaccin tegen bof-mazelen-rubella(-varicella) toe te dienen (bron: *CDC*). De monoklonale antilichamen tegen RSV (palivizumab, nirsevimab) kunnen gelijktijdig of met eender welk interval voor of na een vaccin (levend of niet-levend) worden toegediend.

Bijzondere voorzorgen

- De meeste vaccins en eventuele oplosvloeistoffen moeten bewaard worden bij een temperatuur tussen +2 en +8 °C en in het donker. Bepaalde COVID-vaccins moeten bevroren bewaard blijven, met strikte eisen over hoe te transporteren en te ontdooien. Niet optimale bewaring kan de immunogeniteit verminderen. De tijd tussen reconstitutie en toediening zo kort mogelijk houden.
- In geval van acute ziekte of koorts (> 38,5° C) wordt vaccinatie meestal uitgesteld, ook al is er geen bewijs van extra risico of verminderde werkzaamheid.
- **Allergie en vaccinaties**
  - Een atopische constitutie op zich is geen contra-indicatie voor vaccinatie.
  - **Een voorgeschiedenis van anafylactische reactie bij een vorige toediening van het vaccin of op een bepaalde component van het vaccin is een contra-indicatie voor vaccinatie.**
  - Personen met verhoogd risico (bijvoorbeeld personen met een ernstige allergische reactie op een ander vaccin) worden best gevaccineerd in ziekenhuismilieu.
  - Veiligheidshalve houdt men patiënten 15 minuten onder toezicht na een ambulante vaccinatie.
  - Voor informatie over preventie en aanpak van anafylactische shock bij de vaccinatie van kinderen en volwassenen, zie *"Behandeling van anafylactische reacties in de eerste lijn"*, *Folia april 2013* en *Folia april 2014* en het advies van de HGR "Preventie en aanpak van anafylactische shock bij vaccinatie van kinderen" (*zie Advies HGR 8802, 2012*).
  - De vaccins bereid uit virussen gekweekt op cellen van kippenembryo's kunnen kippenei-eiwitten bevatten: dit wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium (gele-koortsvaccin, influenzavaccins).
    - Personen allergisch aan eieren kunnen evenwel veilig worden gevaccineerd met het **influenzavaccin** omdat de hoeveelheden eiwit in de vaccins zeer klein zijn. Bij personen bij wie vroeger anafylactische reacties op eieren zijn opgetreden, raadt men wel aan het vaccin toe te dienen in het ziekenhuis.
    - Voor het **gele-koortsvaccin** is ziekenhuisvaccinatie aangeraden bij bewezen ei-allergie.
    - Vaccins bereid via kweek op culturen van fibroblasten van kippen (bv. de vaccins tegen mazelen-bof-rubella) bevatten verwaarloosbare hoeveelheden eiwit die niet leiden tot anafylactische reacties; daarom wordt bij deze vaccins de aanwezigheid van kippenei-eiwit niet vermeld.
  - Vele vaccins bevatten **sporen van antibiotica** (gentamicine, kanamycine, neomycine, polymyxine B of streptomycine). Sommige vaccins bevatten ook **gelatine** of **gist**, of **latex in de naaldbeschermer of stamper**. Deze kunnen allergische reacties uitlokken. Hun aanwezigheid wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium.
  - **Additieven zoals adjuvantia en aluminium** kunnen soms hevige lokale reacties uitlokken, maar dit zijn geen allergische reacties. Hun aanwezigheid wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium.
- **Immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie**
  - *Zie Advies HGR 9158 (2019)*. De aandachtspunten uit het Advies werden besproken in Folia maart 2021. De beslissing om deze patiënten te vaccineren en alle modaliteiten errond behoren vaak tot het domein van de specialist.
  - Immunosuppressiva (o.a. corticosteroïden in hoge dosis) kunnen leiden tot een verminderd

immuunantwoord op de vaccinatie. Levende vaccins zijn gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met immunosuppressiva.

- Bij voorkeur en indien mogelijk vaccinaties uitvoeren vóór de start van de immunosuppressie: levende verzwakte vaccins minstens 4 weken ervoor; niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor.
- Levende verzwakte vaccins
  - Vaccinatie met levende verzwakte vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten met immunodeficiëntie of immunosuppressie (o.a. hypo- of agammaglobulinemie, leukemie of lymfoom; behandeling met immunosuppressiva, corticosteroïden in hoge doses (⩾ 10 mg prednison of equivalent) gedurende ⩾ 14 dagen, antitumorale middelen of uitgebreide radiotherapie; niet-gecontroleerde HIV-besmetting): er is een risico van replicatie van het vaccinvirus, met risico van invasieve infectie.
  - Na stoppen van immunosuppressieve geneesmiddelen mogen levende verzwakte vaccins niet dadelijk toegediend worden: er moet meerdere weken tot maanden gewacht worden, afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel en van de duur van het immunosuppressief effect: zie *Advies HGR 9158 (2019)* voor details.
- Niet-levende vaccins: vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- Er is geen enkel bewijs dat vaccinaties een trigger zijn voor het verslechteren van chronische immuungemedieerde aandoeningen of het uitlokken van exacerbaties. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om, indien mogelijk, niet te vaccineren in de acute fase van een exacerbatie van een chronische immuungemedieerde aandoening.

Toediening en posologie

- Het basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten wordt vermeld in *Tabel 12a*.
- Wanneer er geen (volledige) vaccinatie uitgevoerd was, zijn meestal inhaalvaccinaties mogelijk en wenselijk: *zie Advies HGR 9111 (2013)*.
- Een niet-afgewerkt vaccinatieschema dient in principe niet te worden herstart. Het schema kan worden voortgezet vanaf het punt waar men met de vaccinatiereeks gestopt is, ongeacht de tijd die verstreken is sinds de laatst toegediende dosis (*zie Advies HGR 9111, 2013*).
- Om een voldoende immuunrespons te krijgen op het vaccin is het belangrijk de aangegeven intervallen en de minimumleeftijd te respecteren.
- Toedieningsweg
  - De injecteerbare vaccins worden in principe intramusculair toegediend; sommige vaccins kunnen ook subcutaan toegediend worden; het vaccin tegen tuberculose wordt intradermaal gegeven en ook voor het vaccin tegen rabiës bestaat er een schema voor intradermale toediening. De vaccins die aluminium of sommige andere adjuvantia bevatten, mogen in principe niet subcutaan toegediend worden.
  - Bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia) wordt intramusculaire toediening vaak vermeden (risico van hematomen), en kunnen sommige vaccins daarom subcutaan toegediend worden. Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge ⩾ 23 of diameter ⩽ 0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).
  - Intravasculaire toediening moet ten stelligste vermeden worden.
- Toedieningsplaats
  - Intramusculaire injectie gebeurt bij kinderen jonger dan één jaar bij voorkeur ter hoogte van de anterolaterale zijde van de dij. Bij kinderen ouder dan één jaar, bij adolescenten en bij volwassenen gebeurt deze bij voorkeur in de bovenarm (*musculus deltoideus*).
  - Subcutane injectie gebeurt bij kinderen jonger dan één jaar gewoonlijk in de dij. Bij kinderen ouder dan één jaar, bij adolescenten en bij volwassenen gebeurt dit bij voorkeur in de dorsale zijde van de

bovenarm, met name ter hoogte van de triceps-regio.

Tabel 12a. Basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten van de Gemeenschappen en de Hoge Gezondheidsraad (v) (situatie op 01/11/2026)

Leeftijd	**Vaccin**	*Advies 9761 HGR (2026)*	**Vaccins gratis aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap**[1]	**Vaccins gratis aangeboden door de Franse Gemeenschap**[2]
8 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B[3]	v	Hexyon® (Imovax Polio®[4])	Vaxelis®
	pneumokok: 1ste dosis	v	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	rotavirus: 1ste dosis	v	/	/
12 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B		Hexyon®	Vaxelis®
	rotavirus: 2de dosis	v	/	/
16 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B	v	Hexyon® (Imovax Polio®[4])	Vaxelis®
	pneumokok: 2de dosis	v	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	eventueel rotavirus 3de dosis, afhankelijk van het gebruikte vaccin	v	/	/
24 weken	pneumokok: 3de dosis (enkel bij PCV20)[5]	v	/	/
12 maanden	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B	v	/	/
	mazelen, bof, rubella: 1ste dosis	v	M.M.R. VaxPro®	M.M.R. VaxPro®
	pneumokok: 3de dosis (enkel bij PCV13)[5]		Prevenar 13®	Prevenar 13®
13 à 15 maanden	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B		Hexyon® (Imovax Polio®[4])	Vaxelis®
	meningokok ACWY[6]	v	Nimenrix®	Nimenrix®
	pneumokok (4de dosis bij PCV20)	v	/	/
24 maanden	mazelen, bof, rubella: 2de dosis	v[7]	M.M.R. VaxPro®	

5 à 6 jaar	polio, difterie, tetanus, kinkhoest: herhalingsinenting	v	Infanrix-IPV® (1ste leerjaar) (Imovax Polio®[4])	Infanrix-IPV® (3de kleuterklas)
7 à 9 jaar[7]	mazelen, bof, rubella: 2de dosis		/	M.M.R. VaxPro® (2de leerjaar)
11 à 13 jaar[8]	meisjes en jongens: humaan papillomavirus (2 doses)	v	Gardasil 9® (1ste jaar secundair)	Gardasil 9® (2de jaar secundair)
15 à 16 jaar	difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen)	v	Boostrix® (3de jaar secundair)	Boostrix® (4de jaar secundair)
	meningokok ACWY[6]	v	/	/

[1] Vaccins online bestellen via Vaccinnet (*www.vaccinnet.be*). Bij problemen: e-mail naar *vaccinnet@vlaanderen.be*. Registratie van elke vaccinatie in Vaccinnet is verplicht. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten: meer details via *website Vlaamse Gemeenschap*.

[2] Vaccins online bestellen via *https://www.e-vax.be*. Bij problemen: e-mail naar support@e-vax.be. Registratie van elke vaccinatie op e-vax.be wordt sterk aangemoedigd. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten: meer details via *website Franse Gemeenschap*.

[3] Eén extra dosis van het pediatrisch binnen de 12 uur na de geboorte bij kinderen van een HBs-antigeen positieve moeder (*zie 12.1.1.7.*).

[4] Imovax Polio® (vaccin tegen polio alleen): enkel voor primovaccinatie van kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen combinatievaccin gevaccineerd kunnen worden. Imovax Polio® wordt in de Franse Gemeenschap sinds 1 september 2023 enkel gratis aangeboden in de ONE raadplegingen.

[5] Derde dosis van het vaccin tegen pneumokokken op 24 weken enkel bij PCV20 (zie advies HGR 9836, 2025).

[6] De kinderen worden op de leeftijd van 13 à 15 maanden gevaccineerd tegen meningokokken van serogroepen A, C, W en Y (*zie 12.1.2.5.*). De HGR beveelt ook één dosis van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY aan op de leeftijd van 15 à 16 jaar (op hetzelfde ogenblik als de herhalingsinenting tegen difterie-tetanus-kinkhoest): de herhalingsdosis wordt niet gratis aangeboden door de gemeenschappen (situatie op 01/08/2025).

[7] De HGR beveelt sinds oktober 2026 aan om de 2de dosis van het vaccin tegen mazelen, bof, rubella toe te dienen vanaf de leeftijd van 24 maanden (zie *Advies 9915, 2026*).De Vlaamse Gemeenschap heeft dit reeds in september 2025 in het basisvaccinatieprogramma opgenomen. Een inhaalvaccinatie is voorzien voor kinderen tussen 2 en 8 jaar (*zie ook Folia september 2025*). In de Franse Gemeenschap wordt de tweede dosis van het vaccin tegen mazelen, bof en rubella toegediend in het tweede leerjaar (situatie op 01/11/2026).

[8] Enkel voor jongeren die niet als zuigeling werden gevaccineerd tegen hepatitis B, wordt het vaccin Engerix-B 20® ter beschikking gesteld door de gemeenschappen; het schema bestaat uit 2 doses (*zie 12.1.1.7.*).

Tabel 12b. Vaccinaties bij volwassenen: vaccins gratis aangeboden door de gemeenschappen (situatie op 1 september 2025)

	Vlaamse Gemeenschap: vaccins en doelgroepen[1]	**Franse Gemeenschap: vaccins en doelgroepen[2]**
difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-	Boostrix® • Zwangere vrouwen (tussen	Boostrix® • Zwangere vrouwen (tussen

anatoxine en Bordetella pertussis-antigenen)	week 24 en 32) en personen die onder hetzelfde dak wonen • Personen die werken met jonge kinderen • Alle indicaties voor primovaccinatie of herhalingsvaccinatie om de 10 jaar tegen difterie, tetanus en kinkhoest bij adolescenten en volwassenen	week 24 en 32) • Herhalingsinenting tot de leeftijd van 20 jaar • Inhaalvaccinatie van studenten niet-universitair hoger onderwijs
polio	Imovax Polio® Asielzoekers en personen < 18 jaar die uit landen komen waar polio circuleert, zie *Wanda voor artsen (Polio)*	/
influenzavaccin	Vaxigrip® Bewoners van erkende zorginstellingen (bv. Woonzorgcentra)	/
vaccin tegen COVID-19	Comirnaty LP.8.1®	Comirnaty LP.8.1®
mazelen, bof, rubella	M.M.R. VaxPro® - Inhaalvaccinatie van personen geboren na 1970 die geen twee doses kregen	M.M.R. VaxPro® • Inhaalvaccinatie van personen tot de leeftijd van 20 jaar die geen twee doses kregen • Inhaalvaccinatie van studenten niet-universitair hoger onderwijs

[1] Vaccins online bestellen via Vaccinnet (*www.vaccinnet.be*). Bij problemen: e-mail naar vaccinnet@vlaanderen.be. Registratie van elke vaccinatie in Vaccinnet is verplicht. Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de Vlaamse Gemeenschap, zie *website Vlaamse gemeenschap*.

[2] Vaccins online bestellen via *https://www.e-vax.be*. Bij problemen: e-mail naar support@e-vax.be. Registratie van elke vaccinatie op e-vax.be wordt sterk aangemoedigd. Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de Franse Gemeenschap, zie *website Franse Gemeenschap*.

12.1.1. Antivirale vaccins

Antivirale vaccins bevatten levende (verzwakte) virussen, geïnactiveerde virussen, antigeenextracten van virussen, biogenetisch bekomen antigenen of de genetische code voor de aanmaak van het antigen.

12.1.1.1. Vaccin tegen poliomyelitis

Het beschikbare vaccin is een injecteerbaar, geïnactiveerd vaccin met antigenen van de 3 poliovirustypes (types 1, 2 en 3).

Er zijn ook gecombineerde vaccins met de antigenen van de 3 poliovirustypes: *zie 12.1.3.4.*, *12.1.3.5.*, *12.1.3.6.* en *12.1.3.7.*

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Vaccinatie tegen polio vóór de leeftijd van 18 maanden is de enige verplichte vaccinatie in België. Met de systematische vaccinatie tegen polio wordt de eradicatie van polio beoogd. Polio verloopt bij 90 tot 95% van de geïnfecteerden asymptomatisch, maar leidt bij 1 op 100 tot 1 op 200 van de geïnfecteerden tot verlammingsverschijnselen.[5]
- Bij immigranten en vluchtelingen uit risicogebieden en bij reizigers naar risicogebieden is bijkomende dosis/doses poliovaccinatie in sommige gevallen aangewezen (zie *rubriek "Toediening en dosering"*).
- • Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026].
  - Primovaccinatie tegen polio van zuigelingen: een hexavalent vaccin wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen: Hexyon® door de Vlaamse Gemeenschap en Vaxelis® door de Federatie Wallonië-Brussel (*zie tabel 12a* en *12.1.3.7.*).
  - Herhalingsinenting tegen polio op de leeftijd van 5 à 6 jaar: Infanrix® wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen (*zie tabel 12a* en *12.1.3.5.*).
  - Kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen combinatievaccin gevaccineerd kunnen worden: Imovax Polio® wordt in de Vlaamse Gemeenschap gratis ter beschikking gesteld (*zie tabel 12a*).
  - Asielzoekers en personen die uit landen komen waar polio circuleert: in de Vlaamse gemeenschap wordt Imovax Polio® gratis ter beschikking gesteld (*zie tabel 12b*).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen polio is opgenomen in het *basisvaccinatieschema*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Imovax Polio®: actieve immunisatie tegen polio bij zuigelingen, kinderen en volwassenen (primovaccinatie en herhalingsinentingen).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een polio-component, zie
  - *12.1.3.4.*
  - *12.1.3.5.*
  - *12.1.3.6.*
  - *12.1.3.7.*

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [*zie Folia juli 2012*].

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**: niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding**: niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Primovaccinatie van kinderen vóór de leeftijd van 5 maanden
  - Primovaccinatie van kinderen (met gebruik van het hexavalente vaccin, vanaf de leeftijd van 8 weken, vier doses in totaal) *zie Tabel 12a. in 12.1.*
  - Primovaccinatie van kinderen met het vaccin tegen polio alleen (vanaf de leeftijd van 8 weken, drie doses in totaal): de eerste twee doses met 8 weken interval in het eerste levensjaar; de derde dosis in het tweede levensjaar (vóór de leeftijd van 18 maanden), minstens 6 maanden na de tweede dosis.
  - Een herhalingsinenting op de leeftijd van 5 à 7 jaar is aangewezen.
- Primovaccinatie van kinderen vanaf de leeftijd van 5 maanden: een inhaalvaccinatieschema moet worden toegepast: *zie Advies HGR 9111, 2013.*
- Poliovaccinatie bij adolescenten en volwassenen die recent emigreerden uit risicogebieden of reizigers naar risicogebieden:
  - Voor details in verband met reizigers naar risicogebieden (Afrika, Azië): zie *Wanda voor artsen (Polio)*.
  - Indien ooit volledig werd gevaccineerd, geeft een eenmalige extra dosis (eventueel met een gecombineerd vaccin), vanaf de leeftijd van 16 jaar en minstens 10 jaar na de laatste dosis, levenslange bescherming.
  - Indien geen basisvaccinatie gebeurde of bij onbekende vaccinatiestatus moet het volledige schema worden uitgevoerd: 2 inentingen met een interval van 8 weken, gevolgd door een derde inenting 6 maanden later.
  - Bij onvolledige basisvaccinatie: bijkomende dosis/doses zodat in totaal 3 doses werden toegediend (onafhankelijk van het moment waarop de eerste dosis/doses werd(en) toegediend).

12.1.1.2. Vaccin tegen mazelen

Vaccin met levende verzwakte virussen.
Het monovalente vaccin tegen mazelen is in België niet meer gecommercialiseerd.
Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in *12.1.3.1.*en *12.1.3.2.*

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Met de systematische vaccinatie tegen mazelen van zuigelingen en kinderen wordt de eliminatie van mazelen beoogd.
- De vaccinatie tegen mazelen heeft tot doel de preventie van de ernstige verwikkelingen van mazelen: encefalitis (1 geval op 1.000) of bacteriële superinfecties (otitis, pneumonie).
- Twee doses van het vaccin geven bij > 95% van de gevaccineerden langdurige (waarschijnlijk levenslange) bescherming tegen mazelen.
- Om mazelenepidemieën te voorkomen is een zeer hoge vaccinatiegraad (> 95% van de bevolking) nodig; dit is enkel te bereiken met een basisvaccinatie met 2 doses.
- Voor de primovaccinatie van kinderen is de eerste dosis voorzien op de leeftijd van 12 maanden. Soms worden kinderen reeds tussen de leeftijd van 6 en 12 maanden “voorlopig” gevaccineerd: in geval van een mazelenepidemie bij kinderen die in een instelling leven of een verhoogd risico lopen van besmetting (bv.

reis in een land waar mazelen frequent voorkomen) of van complicaties (bv. kinderen met mucoviscidose, cardiale aandoeningen). **Aangezien deze dosis bij kinderen tussen de leeftijd van 6 en 12 maanden nog onvoldoende beschermt**, moet vanaf de leeftijd van 12 maanden nog een volledige inenting gebeuren (zie *basisvaccinatieschema*).

- Bij volwassenen geboren na 1970 die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet (volledig) tegen gevaccineerd zijn, wordt vaccinatie tegen mazelen aanbevolen [*zie Advies HGR 9111, 2013*]. Omdat vóór 1970 mazelen endemisch was in België, worden personen geboren vóór 1970 als immuun beschouwd.
- Post-expositie profylaxe: bij personen die niet of onvolledig gevaccineerd zijn tegen mazelen en die in contact komen met een besmette persoon, kan vaccinatie binnen de 72 uur gedeeltelijke bescherming bieden.*Zie Advies HGR 9878 (2025)* [6] Voor de aanbevelingen in Vlaanderen, zie *Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen – mazelen*; voor de aanbevelingen in Brussel en Wallonië, zie *fiche MATRA*
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, *zie 12.1.3.1.*
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, *zie 12.1.3.2.*
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag (meestal optredend 5 tot 12 dagen na de vaccinatie) vertoont [*Advies 9158 (2019)*].
- Reizen (*zie Folia mei 2019* en Wanda voor artsen *Measles*):
  - Zeker in geval van reizen naar risicogebieden, is het belangrijk de mazelen-vaccinatiestatus na te kijken en te vervolledigen.
  - Kinderen die reizen naar een land met hoog risico [zie Wanda voor artsen *Measles: countries with an outbreak*]:
    - kinderen tussen 6 en 12 maanden: vervroegde vaccinatie wordt aanbevolen (met nadien de gewone volledige basisvaccinatie);
    - kinderen vanaf 12 maanden oud die langer dan één maand geleden hun eerste dosis kregen: er wordt aangeraden om de tweede dosis toe te dienen vóór de reis, ook al is dat vroeger dan wat voorzien is volgens het basisvaccinatieschema. Een bijkomende dosis is daarna niet meer nodig.
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/10/2025].
  - Voor de basisvaccinatie van zuigelingen tegen mazelen wordt een trivalent vaccin bof-mazelen-rubella gratis aangeboden door de gemeenschappen: M.M.R. VaxPro® (*zie tabel 12a* en *12.1.3.1.*).
  - Inhaalvaccinatie tegen mazelen wordt voor bepaalde volwassenen gratis aangeboden door de gemeenschappen: M.M.R. VaxPro® (*zie tabel 12b* en *12.1.3.1.*).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen mazelen is opgenomen in het *basisvaccinatieschema*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.*

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

- *Zie 12.1.3.1.*

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.3.1.*

12.1.1.3. Vaccin tegen bof

Vaccin met levende verzwakte virussen.
Het monovalente vaccin tegen bof is in België niet meer gecommercialiseerd.
Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in *12.1.3.1. et 12.1.3.2.*

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*.
- De vaccinatie tegen bof heeft tot doel verwikkelingen tegen te gaan zoals pancreatitis, meningitis, doofheid (mogelijk definitief), postpubertaire orchitis (met geringe kans op blijvende steriliteit) en ontsteking van de ovaria.
- De bofcomponent in het vaccin tegen bof-mazelen-rubella is de minst doeltreffende van de drie componenten. De affiniteit van de opgewekte antistoffen is niet voor alle bofstammen even groot, en de bescherming neemt wat af met de jaren. Volgens sommige gegevens wordt na volledige basisvaccinatie slechts bij 80 à 90% van de gevaccineerden adequate immuniteit tegen bof opgewekt. Een hoge vaccinatiegraad (90 à 92%) met twee inentingen is nodig om circulatie van bof binnen een populatie met frequente onderlinge contacten tegen te gaan.
- Vaccinatie na contact met het natuurlijke bofvirus geeft geen bijkomende bescherming.[7]
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, *zie 12.1.3.1.*
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, *zie 12.1.3.2.*
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026].
  - Voor de basisvaccinatie van zuigelingen tegen bof wordt een trivalent vaccin bof-mazelen-rubella gratis aangeboden door de gemeenschappen: M.M.R. VaxPro® (*zie tabel 12a.* en *12.1.3.1.*).
  - Inhaalvaccinatie tegen bof wordt voor bepaalde volwassenen gratis aangeboden door de gemeenschappen: M.M.R. VaxPro® (*zie tabel 12b.* en *12.1.3.1.*).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen bof is opgenomen in het *basisvaccinatieschema*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.*

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

- *Zie 12.1.3.1.*

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.3.1.*

12.1.1.4. Vaccin tegen rubella

Vaccin met levende verzwakte virussen.
Het monovalente vaccin tegen rubella is in België niet meer gecommercialiseerd.
Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in *12.1.3.1.*
Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella wordt besproken in *12.1.3.2.*

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*.
- Met de systematische vaccinatie tegen rubella van zuigelingen en kinderen wordt de eliminatie van rubella beoogd. Bij 98 tot 100% van de gevaccineerde kinderen wordt na de volledige basisvaccinatie, seroconversie verkregen.
- De vaccinatie tegen rubella heeft tot doel de preventie van de congenitale afwijkingen en de vertraagde ontwikkeling bij kinderen in geval van besmetting van de moeder tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (congenitaal rubellasyndroom).
- Systematische titerbepaling (IgG) voor rubella is enkel zinvol bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Bij

vrouwen met zwangerschapswens die niet gevaccineerd zijn en geen of onvoldoende antistoffen tegen rubella hebben, wordt vaccinatie aanbevolen [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*]. Een moeder die geen of onvoldoende rubella-antilichamen heeft, kan (direct) na de bevalling gevaccineerd worden; ook wanneer de vrouw borstvoeding geeft, kan gevaccineerd worden (tenzij het een zuigeling met verminderde afweer betreft).[8 9]

- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, *zie 12.1.3.1.*
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, *zie 12.1.3.2.*
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026].
  - Voor de basisvaccinatie van zuigelingen tegen bof wordt een trivalent vaccin bof-mazelen-rubella gratis aangeboden door de gemeenschappen: M.M.R. VaxPro® (*zie tabel 12a.* en *12.1.3.1.*).
  - Inhaalvaccinatie tegen rubella wordt voor bepaalde volwassenen gratis aangeboden door de gemeenschappen: M.M.R. VaxPro® (*zie tabel 12b.* en *12.1.3.1.*).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen rubella is opgenomen in het *basisvaccinatieschema*.
- Vaccinatie is aanbevolen bij volwassenen bij wie de vaccinatie niet op kinderleeftijd werd uitgevoerd, zeker bij vrouwen in de vruchtbare periode die geen rubella-antilichamen hebben. De anamnese van een mogelijk vroeger doorgemaakte rubella volstaat niet [*zie Advies HGR 9111, 2013*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.*

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

- *Zie 12.1.3.1.*

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.3.1.*

12.1.1.5. Vaccin tegen influenza

Voor het seizoen 2026-2027 zijn volgende trivalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en één influenza B-component) beschikbaar:

- de standaardgedoseerde vaccins Alpharix ®, Vaxigrip® en Influvac ® (met 15 µg antigeen per influenzastam), bereid in bevruchte kippeneieren
- het standaardgedoseerde vaccin Flucelvax® (met 15 µg antigeen per influenzastam), bereid in celkweken
- het standaardgedoseerde vaccin met adjuvans Fluad® (met 15 µg antigeen per influenzastam), bereid in bevruchte kippeneieren
- het hooggedoseerd vaccin Efluelda® (met 60 µg antigeen per influenzastam), bereid in bevruchte kippeneieren.

Het zijn allemaal "geïnactiveerde" injecteerbare vaccins.

De vaccins tegen influenza bevatten de twee membranaire glycoproteïnen van de influenza A- en influenza B-virussen: hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Bij de mens bestaan voor influenza A drie belangrijke subtypes van het H-antigeen (H_1, H_2 en H_3) en twee subtypes van het N-antigeen (N_1 en N_2). De wijzigingen van de H- en/of N-antigenen zijn radicaal (*shift*) of, wat vaker voorkomt, mineur (*drift*).

De samenstelling van de vaccins wordt jaarlijks aangepast volgens de voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie. Elk jaar verschijnt in de Folia van september de lijst van de vaccins, aangepast aan het volgende winterseizoen.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- De HGR beveelt de systematische vaccinatie van een aantal prioritaire doelgroepen sterk aan. Het gaat vooral om personen met verhoogd risico van complicaties: bv. personen met onderliggend lijden, immuungecompromitteerde personen, zwangere vrouwen, personen vanaf 65 jaar: zie rubrieken "Advies Hoge Gezondheidsraad" en "Zwangerschap en borstvoeding". Gezondheidsinstanties bakenen risicogroepen vooral af op basis van consensus, waarbij pragmatische elementen dikwijls een belangrijke rol spelen.
- De huidig beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting (bv. in een meta-analyse[10] daling van het risico bij ouderen van 6% naar 2,4%). Hun globaal effect is bescheiden, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de beperkte kwaliteit van de studiegegevens onduidelijk.[10] [11] [*Zie ook Folia augustus 2020* en *WOREL-aanbeveling "Preventie van influenza in de huisartspraktijk"*, 2018].[12]
- Het hooggedoseerd vaccin geeft in gerandomiseerd onderzoek een grotere bescherming tegen influenzabesmetting dan de standaardgedoseerde vaccins zonder adjuvans (*zie Folia oktober 2025*). Observationele gegevens suggereren een hogere bescherming tegen influenzabesmetting met het vaccin met adjuvans ten opzichte van het standaardgedoseerd vaccin zonder adjuvans. In een gerandomiseerde studie bleek het standaardgedoseerd vaccin met adjuvans niet inferieur aan het hooggedoseerd vaccin voor preventie van PCR-bevestigde influenza (*zie Folia juli 2026*). Voor beide vaccins is het onzeker of deze hogere bescherming zich vertaalt in een daling van het risico van ernstige influenzacomplicaties [*zie Folia maart 2022* en *Folia september 2025*].
- Het vaccin met adjuvans en het hooggedoseerd vaccin zijn duurder dan de standaardgedoseerde vaccins zonder adjuvans (voor patiënt en maatschappij).
- In het *Advies van de HGR* wordt het vaccin bereid in celkweken aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reactie op eieren, en is het te overwegen bij de andere personen met ei-allergie.
- Er wordt algemeen aangenomen dat een goede hand-, nies- en hoesthygiëne belangrijk zijn om verspreiding van het influenzavirus te beperken, maar de onderbouwing hiervan is zeer beperkt. De onderbouwing voor het dragen van mondmaskers is niet eenduidig.[13]
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/07/2026]
  - De standaardgedoseerde vaccins zonder adjuvans worden terugbetaald (categorie b) voor onder andere de groepen met hoog risico van complicaties bij wie de HGR vaccinatie sterk aanbeveelt, en voor gezonde 50- tot 65-jarigen bij wie de HGR vaccinatie op individuele basis aanbeveelt (klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit).
  - Het standaardgedoseerde vaccin met adjuvans en het hooggedoseerde vaccin worden terugbetaald (categorie b) voor personen vanaf 65 jaar waarvoor de HGR influenzavaccinatie met een hooggedoseerd vaccin of een vaccin met adjuvans aanbeveelt (klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit).
  - Het vaccin bereid in celkweken wordt terugbetaald (categorie b) voor alle risicogroepen en voor alle volwassenen van 50 jaar of ouder, ongeacht de aanwezigheid van risicofactoren (klik ‣b op ter hoogte van de specialiteit).
  - Voor alle influenzavaccins geldt dat de vermelding "derdebetalersregeling van toepassing" volstaat om terugbetaling te verkrijgen.
  - In de Vlaamse Gemeenschap wordt influenzavaccinatie gratis aangeboden voor bewoners van erkende zorginstellingen (zie *Tabel 12b.*).
- De apotheker mag zelf een van de beschikbare influenzavaccins voorschrijven en toedienen. Het vaccin wordt terugbetaald indien het afgeleverd wordt in een openbare apotheek, de patiënt voldoet aan de terugbetalingscriteria en de aflevering wordt geregistreerd in het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD)

van de patiënt.
- Oseltamivir heeft een beperkte plaats in de preventie en behandeling van influenza (*zie 11.4.2.*), maar dit wijzigt de aanbevelingen inzake vaccinatie niet.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Advies HGR seizoen 2026-2027: *Zie Advies HGR 9879, 2026*.
- De HGR beveelt vaccinatie tegen influenza aan bij volgende doelgroepen (zelfde prioriteit voor de 3 groepen):
  - Groep 1: personen met risico van complicaties bij influenza ("hoogrisicopersonen"), d.w.z.
    - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden met
      - een chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen (inclusief ernstig astma), hart (uitgezonderd hypertensie), lever of nieren
      - een metabole aandoening (inclusief diabetes)
      - een neuromusculaire aandoening
      - immuniteitsstoornissen (primair of verworven)
      - BMI ⩾ 40
    - personen vanaf 65 jaar;
    - personen die in een instelling verblijven;
    - zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap;
    - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
  - Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen.
  - Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoonvaccinatiestrategie) als
    - de risicopersonen van groep 1 (met uitzondering van de personen in de omgeving van zwangere vrouwen die voor de bevalling zijn gevaccineerd);
    - kinderen jonger dan 6 maanden waarvan de moeder geen griepvaccin heeft gekregen tijdens de zwangerschap.
- Bij personen van **65 jaar of ouder** wordt de voorkeur gegeven aan een hooggedoseerd vaccin of het standaardgedoseerd vaccin met adjuvans. De HGR vermeldt hierbij dat beide versterkte vaccins klinisch superieur bleken te zijn ten opzichte van het standaardgedoseerd vaccin zonder adjuvans, maar dat de kwaliteit van bewijs beter is voor het hooggedoseerd vaccin dan voor het standaardgedoseerd vaccin met adjuvans.
- Bij personen tussen 18 en 65 jaar die niet behoren tot bovenvermelde doelgroepen wordt aanbevolen om de nood voor vaccinatie "op individuele basis" te overwegen.
  - De HGR vraagt om bij personen tussen 50 en 65 jaar factoren zoals roken, overmatig alcoholgebruik en/of obesitas mee te nemen in het op individuele basis beslissen of een vaccin nodig is. De HGR verwijst naar enkele studies die erop wijzen dat personen die overmatig alcohol drinken, roken of een BMI ⩾ 30 hebben een hoger risico hebben op influenza(complicaties).
  - De HGR beveelt systematische vaccinatie van gezonde volwassenen tussen 18 en 65 jaar niet aan (wegens geen winst in termen van bv. hospitalisatie), met verwijzing naar de *WOREL-aanbeveling "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (2018)*. Gezonde personen jonger dan 65 jaar hebben een lager risico van influenzacomplicaties dan personen ouder dan 65 jaar (CDC).
- De HGR beveelt ook vaccinatie aan van bepaalde beroepsgroepen om de uitwisseling van genetisch materiaal tussen dierlijke en menselijke influenzavirussen te vermijden.
  - Beroepsfokkers van gevogelte en varkens, alsook familieleden die onder hetzelfde dak wonen.
  - Personen die door hun beroep met levend gevogelte of levende varkens in contact komen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Standaardgedoseerde influenzavaccins: actieve immunisatie tegen griep veroorzaakt door het influenzavirus bij volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden.
- Standaardgedoseerd influenzavaccin met adjuvans: actieve immunisatie tegen griep veroorzaakt door het

influenzavirus bij personen ⩾ 50 jaar.
- Hooggedoseerd influenzavaccin: actieve immunisatie tegen griep veroorzaakt door het influenzavirus bij personen ⩾ 60 jaar.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties (urticaria, rash) tot anafylaxie.
- Hoofdpijn, myalgieën.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - *Zie 12.1. en Folia november 2013*, *Folia augustus 2018 en Folia augustus 2021*.
  - Influenzavaccinatie wordt door de HGR expliciet aanbevolen voor alle vrouwen die tijdens de griepperiode zwanger zijn.
  - De beschikbare gegevens tonen geen risico's van de vaccinatie (in eender welk trimester) voor het ongeboren kind.
  - De grootte van de gezondheidswinst van vaccinatie bij gezonde zwangere vrouwen staat niet vast, maar het risico op influenzacomplicaties bij de zwangere vrouw zou groter zijn dan buiten het kader van zwangerschap. Wanneer de vrouw tijdens de zwangerschap gevaccineerd is, wordt de baby geboren met antistoffen tegen influenza, wat voor een gedeeltelijke bescherming zorgt in de eerste levensmaanden. Er zijn aanwijzingen dat de vaccinatie de kans op vroeggeboorte verlaagt.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen influenza bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Volgens het advies van de HGR behoren 65-plussers tot de prioritaire doelgroep voor influenzavaccinatie; ze hebben een hoger risico op complicaties, vooral wanneer zij aan een onderliggende chronische aandoening lijden.
- De HGR geeft bij personen van 65 jaar of ouder de voorkeur aan een hooggedoseerd vaccin of het standaardgedoseerd vaccin met adjuvans. Het hooggedoseerd vaccin geeft in gerandomiseerd onderzoek bij 65-plussers een grotere bescherming tegen influenzabesmetting dan de standaardgedoseerde vaccins zonder adjuvans (*zie Folia oktober 2025*). Observationele gegevens suggereren een hogere effectiviteit van het standaardgedoseerde vaccin met adjuvans versus het standaardgedoseerde vaccin bij patiënten van 65 jaar of ouder (*zie Folia september 2025*). In een gerandomiseerde studie bleek het standaardgedoseerd vaccin met adjuvans niet inferieur aan het hooggedoseerd vaccin voor preventie van PCR-bevestigde influenza (*zie Folia juli 2026*).

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- Gelijktijdige vaccinatie tegen influenza en tegen COVID-19 is veilig en doeltreffend.[14]

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over

immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

- Vaccins bereid uit virussen gekweekt op cellen van kippenembryo's kunnen **kippenei-eiwitten** bevatten: dit wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten. Personen allergisch aan eieren kunnen evenwel veilig worden gevaccineerd met het **influenzavaccin** omdat de hoeveelheden eiwit in de vaccins zeer klein zijn. Bij personen bij wie vroeger anafylactische reacties op eieren zijn opgetreden, raadt men wel aan het vaccin toe te dienen in het ziekenhuis.
- Sinds seizoen 2026-2027 is een geïnactiveerd vaccin bereid in celkweken (in plaats van op bevruchte kippeneieren) beschikbaar. In het *Advies van de HGR* wordt het vaccin bereid in celkweken aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reactie op eieren, en is het te overwegen bij de andere personen met ei-allergie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De HGR raadt aan het vaccin tegen influenza gelijktijdig toe te dienen met het vaccin tegen COVID-19 in de maand oktober. Indien niet samen toegediend met het vaccin tegen COVID-19 raadt de HGR vaccinatie vanaf midden oktober aan.
- Influenzavaccins worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Efluelda® kan eventueel subcutaan worden toegediend. Voor Influvac® en Vaxigrip® is volgens de SKP's subcutane toediening te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge ⩾ 23 of diameter ⩽ 0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).
- Bij kinderen jonger dan 6 maanden is vaccinatie tegen influenza niet aangewezen gezien het geringe immuunantwoord. Zij kunnen deels beschermd worden door de moeder tijdens de zwangerschap te vaccineren (*zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Eén dosis volstaat. Alleen bij kinderen jonger dan 9 jaar die nooit tevoren werden gevaccineerd en bij wie vaccinatie gewenst is (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*), worden twee injecties, met een interval van minstens één maand, aanbevolen (tweede injectie bij voorkeur vóór december).
- De standaardgedoseerde vaccins zonder adjuvans (α-RIX®, Vaxigrip® en Influvac®) en het standaardgedoseerde vaccin bereid in celkweken (Flucelvax®) kunnen gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden (SKP), in dezelfde dosering als voor volwassenen. Het standaardgedoseerd vaccin met adjuvans (Fluad®) kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 50 jaar (SKP). Het hooggedoseerde vaccin (Efluelda®) kan enkel gebruikt worden vanaf de leeftijd van 60 jaar (SKP).

12.1.1.5.1. Vaccins winter 2026-2027

Zie Folia maart 2026.

12.1.1.6. Vaccin tegen hepatitis A

Het vaccin tegen hepatitis A bevat geïnactiveerd virus.
Een gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt besproken in *12.1.3.8.*

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- De HRG beveelt vaccinatie tegen hepatitis A aan bij een aantal risicogroepen, bijvoorbeeld bepaalde reizigers (zie verder), personen die beroepshalve in contact komen met afvalwater of feces en mannen die seks hebben met mannen [zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad"].
- De immuniteit na toediening van twee doses van het monovalente vaccin, houdt minstens 25 jaar aan. Na het toedienen van de eerste dosis van het monovalent vaccin, is er reeds een tijdelijke bescherming (nagenoeg 100% gedurende 1 jaar) [*zie Advies HGR 8815, 2013*].
- Hepatitis A-infectie geeft levenslange immuniteit, en bij aanwezigheid van hepatitis A-antilichamen is

vaccinatie overbodig. Bij personen opgegroeid in endemische landen en bij personen geboren vóór 1950 kan het nuttig zijn de antilichamen te bepalen alvorens te vaccineren [*Wanda voor artsen (Hepatitis A)*].

- Post-expositie profylaxe bij contacten die niet het schema van 2 doses hebben gekregen: vaccinatie zo snel mogelijk (binnen de 2 weken) na contact met een index-patiënt kan bescherming bieden.[15] Voor de aanbevelingen in Vlaanderen, zie *Richtlijn Infectieziektebestrijding Vlaanderen – hepatitis A*; voor de aanbevelingen in Brussel en Wallonië, zie *fiche MATRA*. Het vaccin wekt zeer vlug antilichamen op en de incubatietijd van hepatitis A is vrij lang. Voor deze indicatie is de hoeveelheid hepatitis A-antigeen in het gecombineerd vaccin te laag.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B, *zie 12.1.3.8*.
- Reizen: vaccinatie wordt sterk aanbevolen bij reizen naar risicogebieden [zie *rubriek "Toediening en dosering"*, *zie Folia mei 2019* en *Wanda voor artsen* (*Hepatitis A*)].
- Terugbetaling [situatie op 02/2026]
  - Het vaccin tegen hepatitis A wordt door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's terugbetaald voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico (zie *website Fedris*).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR beveelt vaccinatie aan bij volgende groepen: zie *Advies 8815 "Vaccinatie van volwassenen tegen hepatitis A" (2013)*.
  - Reizigers naar endemische gebieden.
  - Mannen die seks hebben met mannen (MSM).
  - Kandidaten voor een levertransplantatie.
  - Patiënten met chronisch leverlijden (waaronder hepatitis B- en C-patiënten).
  - Hemofiliepatiënten.
  - Personen in contact met een hepatitis A-patiënt.
  - Personeel en residenten van instellingen voor mensen met verstandelijke beperking.
  - Kinderen en adolescenten van immigranten die naar hun land van herkomst gaan indien hepatitis A daar endemisch is [*zie Folia april 2009*].
  - Personen werkzaam in de voedselketen.
  - Personen die in nauw contact komen met een recent geadopteerd kind afkomstig uit een land waar hepatitis A endemisch is.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen hepatitis A:
  - Vanaf de leeftijd van 1 jaar tot en met 15 jaar (Havrix Junior®)
  - Vanaf de leeftijd van 1 jaar tot en met 17 jaar (Vaqta Junior®)
  - Vanaf de leeftijd van 16 jaar (Avaxim®, Havrix®)
  - Vanaf de leeftijd van 18 jaar (Vaqta®)

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Twee injecties, met een interval van 6 à 12 maanden (Havrix®), 6 à 18 maanden (Vaqta®) of 6 à 36 maanden (Avaxim®). Een niet-afgewerkt schema wordt voortgezet vanaf het punt waar men met de vaccinatiereeks gestopt is (*zie 12.1.*).
- Reizen: de eerste injectie van het vaccin tegen hepatitis A wordt in principe gegeven minstens twee weken vóór het vertrek, maar vaccinatie juist vóór vertrek, met nadien afwerken van het schema, blijft zinvol.
- De vaccins tegen hepatitis A worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Subcutane toediening is te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge ⩾ 23 of diameter ⩽ 0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

12.1.1.7. Vaccin tegen hepatitis B

Dit vaccin bevat biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).
Een gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt besproken in *12.1.3.8.*

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- **Kinderen en adolescenten**
  - Vaccinatie tegen hepatitis B is sinds 1999 opgenomen in het basisvaccinatieschema.
  - Bij kinderen en adolescenten die correct zijn gevaccineerd, antwoordt meer dan 95% op het vaccin, en wordt controle van de antilichaamtiter of een herhalingsinenting niet aanbevolen. Levenslange bescherming wordt aangenomen.
- **Volwassenen**
  - Bij de meeste volwassenen neemt men aan dat er een levenslange bescherming is tegen ziekte en chronisch dragerschap na een volledige en correct uitgevoerde vaccinatie.
  - Bij bepaalde hoogrisicogroepen (bv. immuungedeprimeerden, gezondheidswerkers, patiënten met ernstig nierlijden, zeker bij chronische nierdialyse) is **1 à 3 maanden na volledige primovaccinatie** controle van de antilichaamtiter (anti-HBs) te overwegen. Voor de verdere aanpak van personen met antilichaamtiter < 10 IE/liter is specialistisch advies aangewezen.
  - Wanneer *lang na volledig en correct uitgevoerde primovaccinatie* (bv. bij starten van een risicoberoep of opleiding in de gezondheidszorg) een antilichaamtiter < 10 IE/liter wordt vastgesteld, wordt één dosis van het vaccin gegeven en wordt na 1 à 3 maanden de antilichaamtiter (anti-HBs) bepaald. Bij stijging van de titer ⩾ 10 IE/liter wordt de persoon als levenslang beschermd beschouwd en dient verder niets te gebeuren (de titer wordt goed gedocumenteerd in het patiëntendossier). Bij blijvende titer < 10 IE/liter wordt hervaccinatie aanbevolen (*zie rubriek "Toediening en dosering"*), na uitsluiten van chronische infectie (bepaling HBs Ag en anti-HBc).[16 17]
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B, *zie 12.1.3.8.*

- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026].
  - Voor de basisvaccinatie tegen hepatitis B wordt een hexavalent vaccin gratis aangeboden door de gemeenschappen: Hexyon® door de Vlaamse Gemeenschap en Vaxelis® door de Federatie Wallonië-Brussel (*zie Tabel 12a.* en *12.1.3.7.*).
  - De vaccins tegen hepatitis B worden terugbetaald (categorie b) door het RIZIV voor bepaalde leeftijdscategorieën en risicogroepen (klik op ▸b ter hoogte van de specialiteit), en door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico (zie *Website Fedris*).
  - Engerix-B 20® wordt gratis ter beschikking gesteld door de gemeenschappen voor jongeren die niet als zuigeling werden gevaccineerd tegen hepatitis B : *zie Tabel 12a.*).
- Reizen: vaccinatie wordt aanbevolen bij reizigers naar risicogebieden en reizigers met risicogedrag [*zie Folia mei 2019* en Wanda voor artsen (*hepatitis B*)].

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR beveelt vaccinatie tegen hepatitis B aan voor zuigelingen en kinderen in het kader van het *basisvaccinatieschema*
- De HGR beveelt hepatitis B-vaccinatie aan bij volwassenen uit een aantal risicogroepen: zie *Advies 8816,2013.* Het gaat om
  - Bepaalde categorieën van patiënten (o.a. hemofiliepatiënten en hemodialysepatiënten)
  - Bepaalde categorieën van werknemers o.a. medisch en paramedisch personeel (zie *Website Fedris*)
  - Reizigers met bepaalde bestemmingen (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*)
  - Bepaalde risicogroepen: mannen die seks hebben met mannen (MSM), prostitué(e)s, druggebruikers, patiënten met een diagnose van seksueel overdraagbare infectie, mensen met veelvuldige seksuele partners, personen met chronisch leverlijden (niet door hepatitis B), personen met type 1- of type 2-diabetes.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen hepatitis B
  - Vanaf de geboorte tot en met leeftijd van 15 jaar (Engerix B Junior®)
  - Vanaf de leeftijd van 16 jaar (Engerix B®; HBvaxpro 10 µg®)
  - Vanaf de leeftijd van 15 jaar bij personen met nierinsufficiëntie (Fendrix®)
  - Bij volwassen predialyse- en dialyse patiënten (HBvaxpro 40 µg®)
  - Bij volwassenen (PreHevbri®).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Zelden: apneu bij premature kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie

na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Primovaccinatie van zuigelingen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- Bij pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder wordt binnen de 12 uur na de geboorte een pediatrische dosis van het vaccin toegediend alsook (op een andere plaats) hepatitis B-immunoglobulinen (*zie 12.2.2.*); op de leeftijd van 8 weken wordt het klassieke schema van de primovaccinatie van zuigelingen gestart.
- Primovaccinatie indien niet gevaccineerd als zuigeling:
  - kinderen tot 15 jaar: 3 doses van de pediatrische vorm (schema 0-1-6 maanden);
  - alternatief schema bij jonge adolescenten (10 à 15 jaar): 2 doses van het vaccin voor volwassenen (schema 0-6 maanden);
  - volwassenen: 3 doses van het vaccin voor volwassenen (schema 0-1-6 maanden).
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie gebruikt men hogere doses HBs-antigeen (Hbvaxpro® 40 µg: schema 0-1-6 maanden; Engerix-B® 2 x 20 µg: schema 0-1-2-6 maanden) of gebruikt men het vaccin Fendrix® (20 µg: schema 0-1-2-6 maanden).
- Hervaccinatie van hoogrisicogroepen (bv. immuungedeprimeerden, patiënten met ernstig nierlijden) met antilichaamtiter < 10 IE/liter na volledig uitgevoerde primovaccinatie: specialistisch advies.
- Vaccinatieschema's bij de beroepsgroepen die in aanmerking komen voor vaccinatie: zie *aanbevelingen Fonds voor Beroepsziekten (Fedris)*.
- De vaccins tegen hepatitis B worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Voor Engerix-B® en Hbvaxpro® is subcutane toediening te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge ⩾ 23 of diameter ⩽ 0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

12.1.1.8. Vaccin tegen rabiës

Vaccin met geïnactiveerd virus.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Reizigers in risicogebieden kunnen infectie met het rabiësvirus voorkomen door een aantal voorzorgsmaatregelen (o.a. contact met dieren vermijden, eventueel preventieve vaccinatie tegen rabiës, snelle en adequate wondzorg bij een verdachte beet, post-expositie profylaxe bij een verdachte beet).
- Symptomatische rabiës is steeds dodelijk.
- Bij een verdachte beet of krabletsel is snelle en adequate wondverzorging essentieel: wonde grondig reinigen met water en zeep gedurende 15 minuten, en rijkelijk spoelen. Nadien desinfecteren met povidon-jood of alcohol 60-80%.[18 19]
- Preventieve vaccinatie tegen rabiës ("**Rabiës PrEP**") garandeert geen volledige bescherming, maar is een "priming" van de afweer, waardoor sneller antilichamen gevormd worden na een boostervaccinatie. Preventieve vaccinatie wordt enkel aanbevolen bij bepaalde reizigers (zie verder) en bij specifieke beroepsgroepen [zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad"].
- Bij een potentieel risico (verdachte beet of krabletsel) moet altijd een "post-expositie profylaxe" ("**Rabiës PEP**") gegeven worden nl. vaccinatie, al dan niet met toediening van rabiës-specifieke immunoglobulinen

"MARIG". Het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) is het expertisecentrum rabiës voor België, en is bevoegd voor de "post-expositie profylaxe" (telefonisch advies weekdagen tussen 9 en 17u: 03 247 6405 of 03 247 6465 of 03 247 6666; na de werkuren en in het weekend: 03 821 3000; e-mail *medsec@itg.be*).Voor meer informatie, zie *Wanda voor artsen (Post-exposure prophylaxis against rabies)* en *guideline for post-exposure prophylaxis against rabies*.

- Reizen: preventieve vaccinatie wordt aanbevolen bij bepaalde reizen naar hoogrisicogebieden, met altijd nood voor post-expositie profylaxe bij een potentieel risico van rabiës [zie hoger en Wanda voor artsen (*Rabies* en *Rabies vaccination: risk score for pre-exposure vaccination for travellers*)].
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/02/2026].
  - Het vaccin tegen rabiës wordt terugbetaald (categorie b).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9499 (2019)*.
- Preventieve vaccinatie wordt aanbevolen bij mensen die door hun beroep blootgesteld worden aan het virus (bv. boswachters, personen die in aanraking komen met vleermuizen, laboranten die in aanraking komen met het virus), en bij sommige reizigers naar risicogebieden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen rabiës (elke leeftijd).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Daar symptomatische rabiës steeds een dodelijke ziekte is, bestaat er geen enkele contra-indicatie voor een anti-rabiës profylaxe bij blootstelling met hoog risico of voor post-expositie profylaxe bij een zuigeling, een zwangere vrouw of een persoon met een immunodepressie.

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De vaccins Rabipur® en Verorab® zijn onderling uitwisselbaar.
- Preventief vaccinatieschema ("Rabiës PrEP"):
  - Twee i.m. injecties met een interval van minstens 7 dagen.
  - Er bestaat een schema voor intradermale toediening (off-label voor Rabipur®).

- Bij immuungedeprimeerde patiënten: 3 doses i.m. (dag 0-7-28). Voor details, zie Wanda voor artsen (*Rabies*
- Schema "Post-expositie profylaxe" ("Rabiës PEP"): zie *Wanda voor artsen (Post-exposure prophylaxis against rabies*).

12.1.1.9. Vaccin tegen varicella

De vaccins tegen varicella bevatten levende verzwakte virussen.
Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella wordt besproken in *12.1.3.2*.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1*.
- Varicella (windpokken) is voor het overgrote deel van de kinderen een onschuldige zelflimiterende infectie. De vaccinatie tegen varicella zit niet in de basisvaccinatiekalender. De HGR raadt systematische vaccinatie van kinderen niet aan. De HGR beveelt vaccinatie wel aan bij bepaalde risicogroepen van kinderen, adolescenten en volwassenen (zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad").
- Vaccinatie tegen varicella kan in specifieke situaties nuttig zijn, bijvoorbeeld om de persoon die gevaccineerd wordt te beschermen tegen ernstig verlopende varicella (personen bij wie een immunosuppressieve behandeling of orgaantransplantatie is gepland), of om kwetsbare personen in de omgeving van de persoon die gevaccineerd wordt te beschermen. *Zie Folia april 2018*.
- Post-expositie vaccinatie: vaccinatie laat toe om bij meer dan 90% van de vatbare personen varicella te voorkomen als het binnen de 3 dagen na het contact met een geïnfecteerde persoon wordt toegediend (*zie Advies HGR 9212, 2017*).
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerde vaccin bof-mazelen-rubella-varicella, *zie 12.1.3.2.*.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de persoon na vaccinatie een post-vaccinale huiduitslag vertoont [*zie Advies HGR 9158, 2019*].
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/02/2026].
  - Eén van de varicellavaccins (Varilrix®) wordt terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (categorie b, klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9212, 2017*.
- Systematische vaccinatie van kinderen tegen varicella wordt niet aanbevolen, maar vaccinatie kan op individuele basis overwogen worden.
- Vaccinatie tegen varicella wordt wel aanbevolen bij volgende risicogroepen:
  - Niet-immune vrouwen met zwangerschapswens (ter bescherming van het ongeboren kind);
  - Adolescenten en jongvolwassenen zonder antecedenten van varicella;
  - Niet-immune gezondheidswerkers en andere niet-immune personen die frequent in contact komen met immuungedeprimeerden of jonge kinderen;
  - Kinderen, adolescenten of volwassenen die nog geen varicella hebben doorgemaakt en bij wie een immunosuppressieve behandeling of orgaantransplantatie is gepland (vaccinatie minstens 4 weken vóór starten van de immunosuppressieve behandeling of transplantatie).
- Bij personen > 17 jaar wordt meting van de antilichamen aanbevolen vooraleer te vaccineren tegen varicella.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen varicella vanaf de leeftijd van 12 maanden (vanaf 9 maanden in speciale omstandigheden, bv. in het geval van een uitbraak).
- Post-expositie vaccinatie (binnen de 3 dagen, eventueel binnen de 5 dagen) na blootstelling aan het varicella-zostervirus.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Voor de levende verzwakte vaccins ook:
  - Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *12.1.*);
  - Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Varicella-achtige huiduitslag.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - De beperkte gegevens wijzen niet op negatieve gevolgen bij de zuigeling wanneer de moeder werd gevaccineerd tijdens de periode van borstvoeding.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- Bij adolescenten en volwassenen wordt meting van de antistoffen aanbevolen vooraleer tot vaccinatie tegen varicella over te gaan.
- In geval van geplande immunosuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immunosuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen"* en *Folia maart 2021*].

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De vaccins tegen varicella zijn niet uitwisselbaar met het vaccin tegen zona.
- Vaccinatieschema: twee injecties met 4 à 6 weken interval (i.m. of s.c.).
- Bij personen met bloedingsrisico beveelt de SKP subcutane toediening aan. Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge ⩾ 23 of diameter ⩽ 0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

12.1.1.10. Vaccin tegen zona

Het vaccin tegen zona (herpes zoster, gordelroos) is een recombinant vaccin en bevat biogenetisch bekomen varicellazostervirus-oppervlakte-antigeen (glycoproteïne E).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- **Over het recombinante zonavaccin** (*zie Folia november 2022*).
  - **Bescherming tegen herpes zoster (zona).** Vaccinatie met 2 doses gaf in gerandomiseerd onderzoek bij gezonde ouderen een bescherming van > 90% over een periode van 4 jaar. Dit betekende dat 33 personen moesten worden gevaccineerd om één geval van zona te voorkómen over een periode van 4 jaar.[20] [21] In een real-life studie bedroeg de bescherming > 70% over een periode van 4 jaar, ook wanneer de tweede dosis tot 2 jaar na de eerste dosis was toegediend. De bescherming daalde snel wanneer slechts 1 dosis werd toegediend [*zie Folia mei 2024*].
  - **Bescherming tegen postherpetische neuralgie** (PHN) is het belangrijkste doel van vaccinatie tegen zona. PHN is frequenter en meer invaliderend bij toenemende leeftijd. Het vaccin gaf in gerandomiseerd onderzoek bij gezonde ouderen een bescherming van ongeveer 90% over een periode van 4 jaar. In absolute cijfers is de risicoreductie beperkt: 334 mensen ouder dan 50 jaar of 261 mensen ouder dan 70 jaar moesten worden gevaccineerd om één geval van PHN te voorkómen over een periode van 4 jaar.[20]
  - **Patiënten met immuundepressie en patiënten voorafgaand aan een immunosuppressieve behandeling** zijn een belangrijke doelgroep voor vaccinatie omdat zij een hoog risico hebben op gecompliceerde zona en PHN. De ervaring in deze populaties is echter nog beperkt. Robuuste gegevens over concrete winst in het voorkomen van ernstige vormen van zona en PHN ontbreken nog [*zie Folia mei 2024*]. Zoals voor elk niet-levend vaccin, kan de werkzaamheid bij immuungedeprimeerden verminderd zijn.
  - De exacte **beschermingsduur** is nog niet gekend, zeker niet voor PHN en bij immuungecompromitteerden.Voor herpes zoster zijn er gegevens over bescherming > 80% tot 7 jaar na vaccinatie. De bescherming tegen PHN blijft gedurende minstens 4 jaar na vaccinatie hoog.
  - De kostprijs voor de maatschappij van een vaccinatie (2 doses) is hoog. Het *KCE* stelt dat de vaccinatiestrategie zoals voorgesteld door de HGR, op dit ogenblik niet kosten-effectief is (te duur in vergelijking met de te verwachten gezondheidswinst).
  - Een observationele studie uit 2025 met een levend verzwakt vaccin tegen zona suggereert een verband tussen vaccinatie en een lager risico op dementie. Een causaal verband is niet aangetoond. Het in deze studie gebruikte levende vaccin is niet gecommercialiseerd in België. [22] [23]
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/02/2026].
  - Het zonavaccin wordt terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (categorie b, klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9684 (2022)*.
- De HGR beveelt vaccinatie met het recombinante zonavaccin aan bij alle personen vanaf 60 jaar en immuungedeprimeerden, met inbegrip van patiënten ⩾ 16 jaar onder immunosuppressieve behandeling [*zie Folia november 2022* en *rubriek "Plaatsbepaling"*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Recombinant zona vaccin: actieve immunisatie tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie bij volwassenen ⩾ 50 jaar, en bij volwassenen ⩾ 18 jaar met een verhoogd risico van herpes zoster.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Één studie meldt een signaal van verhoogd risico op het optreden van milde gevallen van zona in de eerste 3 weken na de eerste dosis van het vaccin bij 65-plussers.[24]

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen zona bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- De HGR beveelt vaccinatie met het recombinante zonavaccin aan bij alle personen ⩾ 60 jaar en bij immuungecompromitteerde volwassenen (*zie Advies HGR 9684, 2022*).
- Het KCE heeft in 2022 een kosteneffectiviteitsevaluatie uitgevoerd en besluit dat vaccinatie van de doelgroepen zoals gedefinieerd door de HGR op dit ogenblik niet kosteneffectief is. De te verwachten gezondheidswinst door de vaccinatie is relatief beperkt en de huidige kostprijs is erg hoog. Volgens het KCE, is het voordeel van vaccinatie bij immuungecompromitteerde personen echter waarschijnlijk groter.
- Postherpetische neuropathische pijn komt vaker voor bij oudere patiënten, maar het voordeel van vaccinatie in het voorkomen van deze complicatie is in absolute cijfers beperkt in deze populatie (zie ook rubriek "Plaatsbepaling").
- De beslissing om dit dure, niet-vergoede vaccin toe te dienen moet op individuele basis gebeuren.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- In een post-marketing observationele studie werd bij personen van 65 jaar en ouder een verhoogd risico op het Guillain-Barré-syndroom vastgesteld binnen 42 dagen na vaccinatie. Dit komt overeen met naar schatting 3 extra gevallen per miljoen toegediende doses. De beschikbare gegevens zijn echter onvoldoende om een causaal verband aan te tonen.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Het vaccin tegen zona is niet uitwisselbaar met de vaccins tegen varicella.
- Recombinant vaccin: twee i.m. injecties met een interval van 2 tot 6 maanden. Bij personen met voorziene immuundeficiëntie kan het interval tussen de 2 doses worden verkort tot 1 à 2 maanden. De noodzaak van een herhalingsinenting staat niet vast.

12.1.1.11. Vaccin tegen rotavirus

Er zijn twee levend verzwakte vaccins tegen rotavirusinfecties beschikbaar: een op basis van één serotype (humaan), een ander op basis van vijf serotypes (humaan-bovien). Deze vaccins worden oraal toegediend.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- De vaccinatie is doeltreffend gebleken ter preventie van ernstige vormen van gastro-enteritis door rotavirus en ter vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen.[25] Het beschermend effect bij risicokinderen (prematuren, kinderen met laag geboortegewicht, kinderen met aangeboren afwijkingen) lijkt in een studie lager dan bij niet-risicokinderen.[26 27]
- In landen zoals België zijn rotavirusinfecties een frequente oorzaak van ziekenhuisopname, maar is het risico van ernstige complicaties (ernstige dehydratie en overlijden) zeer laag.
- Intestinale invaginatie is een zeldzaam maar ernstig ongewenst effect na rotavirusvaccinatie. Er zijn geen specifieke risicofactoren voor invaginatie bekend.
- Er zijn op dit ogenblik geen argumenten i.v.m. werkzaamheid om het ene vaccin te verkiezen boven het andere; naar aantal doses is er wel een verschil [*zie rubriek "Dosering"*]. Afhankelijk van de specialiteit, moet het schema afgewerkt zijn vóór de leeftijd van 24 of 32 weken.
- Het virus in het vaccin is overdraagbaar. Een immuungecompromitteerde patiënt moet contact met stoelgang van een gevaccineerde zuigeling vermijden tot 4 weken na de vaccinatie van de zuigeling [*zie Advies HGR 9158, 2019*].
- Er zijn geen gegevens over vaccinatie tegen rotavirus als profylaxe na blootstelling.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026].
  - De rotavirusvaccins Rotarix® en Rotateq® worden terugbetaald in categorie b.
  - De vaccins worden niet gratis ter beschikking gesteld door de gemeenschappen.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen rotavirus is opgenomen in het *basisvaccinatieschema*.
- De HGR beveelt vaccinatie tegen rotavirus aan bij alle zuigelingen (zie *Advies 9761, 2026* en *Advies 8812, 2013*). De volledige vaccinatie moet vóór de leeftijd van zes maanden afgerond zijn.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen gastro-enteritis door rotavirusinfectie bij zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 weken (zie ook *rubriek "Toediening en dosering"*).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*
- Antecedenten van intestinale invaginatie.
- Vaccinatie mag niet meer gebeuren na de leeftijd van 24 weken (Rotarix®) of 32 weken (Rotateq®).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden, prikkelbaarheid, diarree.
- Soms: buikpijn, flatulentie, dermatitis.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Zeer zelden: intestinale invaginatie, vooral binnen de eerste weken na eerste vaccinatie [*zie Folia oktober 2017*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding is niet van toepassing.
- Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor…) werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden. Dit betekent dus dat het rotavirusvaccin in dat geval niet kan gegeven worden [*zie HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*].

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- De vaccinatie wordt best uitgesteld bij diarree of braken.
- Bij onmiddellijk uitspuwen of uitbraken van het grootste deel van de vaccindosis kan een nieuwe dosis worden gegeven.
- In geval van geplande immunosuppressieve behandeling bij de baby of gebruik van biologische geneesmiddelen (bv. TNF-remmer, interleukine-inhibitor) door de moeder tijdens de zwangerschap moet overleg gebeuren alvorens te vaccineren [*zie ook 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen"* en *Folia maart 2021*].

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De vaccins tegen rotavirus worden oraal toegediend.
- Primovaccinatie van kinderen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
  - 1ste dosis vanaf de leeftijd van 6 weken
  - Rotarix®: 2 doses met een interval van minstens 4 weken (schema bij voorkeur afgewerkt vóór leeftijd van 16 weken en ten laatste vóór leeftijd van 24 weken)
  - Rotateq®: 3 doses met intervallen van minstens 4 weken (schema bij voorkeur afgewerkt vóór leeftijd van 22 weken en ten laatste vóór leeftijd van 32 weken)
- Voor het volledige vaccinatieschema moet telkens hetzelfde rotavirusvaccin worden gebruikt.

12.1.1.12. Vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV)

Het gaat om subunit-vaccins bestaande uit de recombinante L1-eiwitten van verschillende types van het humane papillomavirus (HPV):
Het HPV2-vaccin is niet meer gecommercialiseerd sinds september 2026.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*.
- *Zie Folia april 2018* (over het advies van de HGR, 2017), *Folia juli 2019* (over de uitbreiding van de gratis vaccinatie naar jongens), *Folia augustus 2022* (evaluatie HPV9 5 jaar na commercialisering) en *Nieuwigheden juni 2026* (over de uitbreiding van terugbetaling naar jongvolwassenen die jonger zijn dan 31 jaar, en naar bepaalde risicogroepen tot 45 jaar).
- De oncogene HPV-types en de HPV-types verantwoordelijk voor genitale wratten worden overgedragen via seksueel contact (zelden ook via verticale transmissie moeder-pasgeborene). Om optimale bescherming te bekomen, dient gevaccineerd te worden vooraleer de persoon seksueel actief is.
- Samenstelling
  - HPV2 en HPV9 zijn gericht tegen de oncogene HPV-types 16 en 18, die verantwoordelijk worden geacht voor 75% van de gevallen van baarmoederhalskanker. HPV9 bevat daarenboven componenten

tegen 5 extra oncogene HPV-types (31, 33, 45, 52 en 58) die verantwoordelijk worden geacht voor een bijkomende 15% van de gevallen van baarmoederhalskanker. De oncogene HPV-types komen ook tussen in andere, veel zeldzamere HPV-gerelateerde kankers.
    - HPV9 bevat ook componenten tegen de HPV-types 6 en 11, die verantwoordelijk worden geacht voor minstens 90% van de gevallen van anogenitale wratten.
- De grootste gezondheidswinst van HPV-vaccinatie is te verwachten bij meisjes, met name door de preventie van baarmoederhalskanker. Bij jongens is de grootste winst te verwachten bij de jongens die later homoseksuele contacten zullen hebben. Door veralgemeende vaccinatie van zowel meisjes als jongens wordt verwacht dat de groepsimmuniteit zal toenemen [*zie Folia juli 2019*].
- Observationele gegevens over HPV2 tonen meerdere jaren na starten van een HPV-vaccinatieprogramma bij meisjes, bescherming tegen premaligne letsels en anogenitale wratten, ook bij niet-gevaccineerden, wat wijst op groepsimmuniteit. Ook tonen de eerste observationele langetermijngegevens voor HPV2 een sterke daling van de incidentie van baarmoederhalskanker bij gevaccineerden, zeker wanneer op jonge leeftijd werd gevaccineerd. HPV9 biedt, door de aanwezigheid van meer oncogene HPV-types dan HPV2 en HPV4, in theorie een bredere bescherming tegen HPV-gerelateerde kankers. Hard bewijs voor een meerwaarde van HPV9 op dat vlak ontbreekt op dit ogenblik [*zie Folia augustus 2022*].
- Observationele gegevens over HPV9 tonen bij mannen een lichte daling van het aantal HPV-gerelateerde kankers (van hoofd, hals, slokdarm, anus of penis).[28]
- Er blijven vragen over de exacte beschermingsduur. De immuunrespons persisteert tot minstens 10 jaar na de laatste vaccindosis, een langere bescherming is verwacht. Er blijft onduidelijkheid over de mogelijkheid van kruisbescherming tegen HPV-types niet aanwezig in het vaccin, en over de kans van verschuiving van types. Het blijft dan ook cruciaal om de impact van HPV-vaccinatie op populatieniveau te monitoren.
- Deze monitoring is ook noodzakelijk om te bepalen wat in de toekomst de plaats wordt van baarmoederhalskankerscreening in de gevaccineerde generaties. Op dit ogenblik blijft regelmatige cervixscreening (cervixuitstrijkje) ook na vaccinatie aanbevolen [zie *richtlijn "Cervixkankerscreening" van Domus Medica*].
- Vaccinatie van meisjes en jongens tegen HPV is opgenomen in het *basisvaccinatieschema*.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 26/06/2026]
    - Gardasil 9® wordt terugbetaald door het RIZIV bij meisjes en jongens (minstens 12 jaar en jonger dan 31 jaar bij de start van het vaccinatieschema) (categorie b, klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit).
    - Gardasil 9® wordt terugbetaald door het RIZIV met een attest bij volwassenen (minstens 19 jaar en jonger dan 46 jaar) die geïnfecteerd zijn met HIV, die een stamceltransplantatie hebben ondergaan of die een vaste orgaantransplantatie hebben ondergaan (categorie b, klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit).
    - Gardasil 9® wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a. in 12.1.*

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9181 (2017)*.
- Systematische vaccinatie wordt aangeraden voor meisjes en jongens van 9 à 14 jaar.
- Bij vrouwen en mannen van 15 tot en met 26 jaar kan vaccinatie op individuele basis worden aangeboden. Indien ze reeds seksueel actief zijn, moet verduidelijkt worden dat het vaccin niet beschermt tegen reeds verworven HPV-virustypes.
- Mannen die seks hebben met mannen moet aangeraden worden zich te laten vaccineren, dit tot de leeftijd van 26 jaar.
- Ook bij patiënten na transplantatie en patiënten met HIV wordt vaccinatie aangeraden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- HPV2 en HPV9: preventie van premaligne anogenitale laesies, baarmoederhals-, vulva- en vaginakanker en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene HPV-types, vanaf de leeftijd van 9 jaar.
- HPV9: ook preventie van genitale wratten, vanaf de leeftijd van 9 jaar.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Meisjes en jongens van 9 tot 13 à 14 jaar: 2 intramusculaire injecties met een interval van 5 à 13 maanden.
- Als inhaalschema bij 15- tot en met 18-jarigen kan optioneel eveneens een schema met 2 doses (in plaats van met 3 doses) worden toegepast [*zie Advies 9761, 2026* (niet in SKP)].
- Andere personen: 3 intramusculaire injecties: schema 0 – 2 - 6 maand voor HPV9, en schema 0 – 1 - 6 maand voor HPV2.
- Of herhalingsinenting nodig zal zijn, is nog onbekend.

12.1.1.13. Vaccin tegen gele koorts

Vaccin met levende verzwakte virussen. Gele koorts wordt overgedragen door bepaalde muggensoorten (Aedes aegypti) die besmet zijn met het virus.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Hoewel de ziekte bij de meeste geïnfecteerde personen subklinisch verloopt of met milde symptomen, ontwikkelt zich bij 15 tot 20% een levensbedreigende ziekte (geelzucht, hemorragische koorts) die fataal kan aflopen. Er is geen specifieke behandeling.[29 30 31]
- De inenting tegen gele koorts mag enkel gebeuren door artsen verbonden aan erkende centra (zie *Wanda voor artsen (Travel clinics in Belgium)*).
- Bij gezonde, immuuncompetente personen vanaf de leeftijd van 2 jaar volstaat één inenting om levenslang beschermd te zijn tegen gele koorts.
- Enkel bij volgende personen wordt een eenmalige herhalingsinenting aanbevolen: kinderen die hun

eerste inenting tegen gele koorts kregen vóór de leeftijd van 2 jaar, alle personen met HIV, personen met immuundepressie (op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is), en vrouwen die gevaccineerd werden tijdens de zwangerschap. Voor meer details, zie *Advies HGR 9844 (2025)*, *Wanda voor artsen (Yellow fever vaccination)* en *zie Folia april 2025*.

- Reizen:
  - Vaccinatie is aangewezen bij reizen naar bepaalde gebieden in Afrika en Latijns-Amerika waar gele koorts endemisch is [zie *Wanda voor artsen(Yellow fever)*, *Wanda voor artsen (Yellow fever vaccination)* en *Wanda voor artsen (Yellow fever map)*];
  - Bewijs van vaccinatie is in sommige landen vereist om toegang te krijgen tot het land. Het certificaat van vaccinatie tegen gele koorts is sinds 2016 levenslang geldig.
  - Het vaccin moet minimum tien dagen voor aankomst in het betreffende land gegeven worden.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9844 (2025)*.
- De HGR beveelt vaccinatie tegen gele koorts aan bij reizen naar landen met risico van gele koorts of naar landen waar bewijs van gele-koortsvaccinatie verplicht is om toegang te krijgen tot het land. Zie *rubriek "Plaatsbepaling"*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen gele koorts (vanaf de leeftijd van 9 maanden, zeer uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 6 maanden).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Zwangerschap, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*.
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*).
- Kinderen jonger dan 6 maanden.
- Functiestoornis van de thymus, o.a. myasthenia gravis.

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zeer zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Grieperig syndroom (myalgieën, soms met lichte koorts en hoofdpijn) 5 à 10 dagen na de inenting: frequent (10 à 30%).
- Uitzonderlijk (circa 0,5/100.000) levensbedreigende ongewenste effecten (yellow fever associated visceral disease (YEL-AVD) en yellow fever associated neurological disease (YEL- AND)), met symptomen gelijkend op gele koorts of neurologische symptomen. Ze werden bijna uitsluitend gezien bij een eerste vaccinatie. Het risico is 3 tot 4 keer hoger bij personen ouder dan 60 jaar.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Levende vaccins worden best niet toegediend tijdens de zwangerschap, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. Voor omstandigheden waarin vaccinatie tegen gele koorts wel kan gebeuren: zie . Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin. Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.

- Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor…) werd voortgezet na de 22e zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden [*zie HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- **Borstvoeding:**
  - **Vaccinatie met het gele-koortsvaccin wordt tijdens de periode van borstvoeding best vermeden, of borstvoeding wordt best onderbroken tot 2 weken na de toediening van het vaccin, zeker bij zuigelingen jonger dan 9 maanden.** Dit wegens risico van overdracht van de virusstam van het vaccin aan de zuigeling door borstvoeding, met risico van neurologische ongewenste effecten bij de zuigeling. Bij het reizen naar een endemisch gebied moet een individuele afweging worden gemaakt. Zie ook *Wanda voor artsen (Yellow fever vaccination)*.

Oudere patiënten

- Patiënten van 60 jaar of ouder hebben een hoger risico op het optreden van zeer zeldzame, maar levensbedreigende ongewenste effecten (YEL-AVD en YEL-AND). Deze aandoeningen gaan gepaard met symptomen gelijkend op gele koorts of met neurologische symptomen. Ze werden bijna uitsluitend gezien bij een eerste vaccinatie. Het risico is 3 tot 4 keer hoger bij personen ouder dan 60 jaar.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubellavaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op hetzelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- In geval van geplande immunosuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immunosuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen"* en *Folia maart 2021*].
- De vaccins bereid uit virussen gekweekt op cellen van kippenembryo's kunnen **kippenei-eiwitten** bevatten: dit wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten. Voor het **gele-koortsvaccin** is ziekenhuisvaccinatie aangeraden bij bewezen ei-allergie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Eén subcutane injectie. Een eenmalige herhalingsinenting is bij bepaalde personen aangewezen (voor details, zie *rubriek "Plaatsbepaling"* en *Wanda voor artsen (Yellow fever vaccination)*).
- Kinderen kunnen worden gevaccineerd vanaf de leeftijd van 9 maanden, zeer uitzonderlijk vanaf 6 maanden.

12.1.1.14. Vaccin tegen tekenencefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor tekenencefalitis (*tick-borne encephalitis* of TBE, synoniem *Frühsommer Meningo-Enzephalitis* of FSME) wordt overgedragen door sommige teken.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Seroconversiepercentages bedragen minstens 95% 2 weken na de 2de vaccindosis, en > 99,5% 2 weken

na de 3de vaccindosis. De eerste 2 doses bieden reeds tijdelijke bescherming, met de 3de dosis is er bescherming gedurende 3 jaar. [zie ook *Advies HGR 9435 (2019)* en *Wanda voor artsen Tick-borne encephalaitis vaccination*]
- Reizen: vaccinatie tegen tekenencefalitis is te overwegen bij een reis met buitenactiviteiten naar bosrijke streken waar de infectie voorkomt (bepaalde bosrijke gebieden in Europa tot het Verre Oosten. De algemene preventieve maatregelen tegen tekenbeten (bedekkende kledij, repellents) zijn belangrijk. [*Zie Folia mei 2019* en Wanda voor artsen (*Tick-borne encephalitis*, *Tick-borne encephalitis vaccination*, *Tick-borne encephalitis - map of Europe*, *Tick-borne encephalitis - map of Asia*)].
- Vaccinatie tegen meningo-encefalitis door flavivirus beschermt niet tegen de ziekte van Lyme die ook wordt overgebracht door teken, maar die veroorzaakt wordt door *Borrelia burgdorferi* waartegen geen vaccin bestaat [i.v.m. ziekte van Lyme, *zie Folia mei 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9435 (2019)*.
- Voor de Belgische situatie: er wordt geen systematische vaccinatie aanbevolen, ook niet voor professionele (bv. boswachters, plantsoendienstpersoneel) of recreatieve risicogroepen.
- Voor reizen met veel buitenactiviteiten naar hoogrisicogebieden in het buitenland is vaccinatie te overwegen (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen tekenencefalitis (TBE) bij kinderen van 1 tot 15 jaar (Junior) of vanaf de leeftijd van 16 jaar.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Vaccinatieschema: 2 injecties met een interval van 1 à 3 maanden (of van 14 dagen bij onvoldoende tijd), gevolgd door een derde injectie 5 à 12 maanden na de tweede injectie. Minstens 2 injecties voor vertrek.
- Eerste herhalingsinenting: 1 injectie na 3 jaar.
- Latere herhalingsinentingen: om de 5 à 10 jaar. Bij personen ouder dan 60 jaar is een herhalingsinenting

aangewezen om de 3 jaar.
- Bij kinderen tussen 1 en 16 jaar oud wordt het "Junior" vaccin gebruikt. Het vaccin mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 1 jaar.
- Een niet-afgewerkt schema wordt voortgezet vanaf het punt waar men met de vaccinatiereeks gestopt is (*zie 12.1. Vaccins*).

12.1.1.15. Vaccin tegen Japanse encefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor Japanse encefalitis wordt overgedragen door bepaalde muggen.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Seroconversiepercentages bedragen > 95% 1 week na de tweede vaccindosis. Na toediening van de herhalingsinenting (3de dosis) geeft de vaccinatie minstens 10 jaar bescherming[32] [zie ook *Wanda voor artsen: Japanese encephalitis vaccination*].
- Reizen: bij een verblijf van 4 weken of langer per jaar in endemische gebieden (Zuid- en Zuidoost Azië - van India tot Japan en Australië), is vaccinatie aanbevolen [*zie Folia mei 2019* en Wanda voor artsen: *Japanese encephalitis* en *Japanese encephalitis vaccination*]. Preventieve maatregelen tegen muggenbeten zijn aanbevolen vanaf zonsondergang.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR geeft op dit ogenblik geen advies over vaccinatie tegen Japanse encefalitis (situatie op 01/02/2026).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen Japanse encefalitis, vanaf de leeftijd van 2 maanden.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- De immuunrespons is bij oudere patiënten lager dan bij jongere volwassenen en de duur van de bescherming is onzeker. Het is in deze leeftijdscategorie niet bekend of de boosterdosis (3de dosis) langdurige bescherming biedt.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Vaccinatieschema (personen > 3 jaar): 2 injecties met een interval van 4 weken. Bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar kan het interval tussen de 2 doses verkort worden tot 7 dagen. Primaire immunisatie moet minstens één week voor de potentiële blootstelling aan het Japanse encefalitisvirus voltooid zijn.
- Een herhalingsinenting (3de dosis) gebeurt na 12 à 24 maanden.
- Jonge kinderen (2 maanden tot 3 jaar oud) krijgen een halve dosis van het vaccin.
- Of bijkomende herhalingsinentingen nodig zijn, is niet gekend.

12.1.1.16. Vaccin tegen COVID-19

Voor de herfst-winter 2026-2027 is een **mRNA-vaccin** beschikbaar **gericht tegen de Omicron XFG-subvariant van het SARS-CoV-2-virus**: Comirnaty XFG® (XFG-Pfizer-vaccin. De mRNA-vaccins bevatten chemisch gemodificeerde mRNA-strengen die coderen voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Het mRNA is ingekapseld in lipiden-nanopartikels.
Het recombinant vaccin Bimervax XFG® (XFG-Hipra-vaccin) is gecommercialiseerd sinds oktober 2026. Het vaccin is enkel beschikbaar in een aantal universitaire ziekenhuizen.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Met de eerste mRNA-vaccins en vectorvaccins tegen COVID-19 werden in de studies die geleid hebben tot hun vergunning een goede immuunrespons en een hoge bescherming tegen symptomatische COVID-19 gezien. De studies werden uitgevoerd in de periode dat de alfa-variant domineerde. Voor informatie over deze studies verwijzen we naar de Folia-artikels die verschenen tussen januari 2021 en april 2022.
- Het XFG-Pfizer-vaccin is niet onderzocht in klinische studies. Dit vaccin is vergund op basis van de (klinische) gegevens die verzameld werden met de vroeger beschikbare monovalente en bivalente Pfizer-vaccins.
- Observationele studies tonen dat een herhalingsinenting bijkomend beschermt tegen ernstige ziekte (hospitalisatie, overlijden) in de eerste maanden na de vaccinatie, en dit zonder nieuwe veiligheidssignalen. De bescherming tegen infectie (en dus besmettelijkheid) neemt snel af, maar de bescherming tegen ernstige ziekte houdt langer aan (zeker tot 6 maanden na de vaccinatie). Voor details, *zie Folia augustus 2023*. Gezien de hoge immuniteit bij de bevolking (door vaccinatie en/of natuurlijk verworven), zijn degelijke studies nodig voor informatie over de real-life bescherming van de jaarlijks aangepaste vaccins tegen de huidige circulerende Omicron-subvarianten van het virus.
- Vaccinatie tegen COVID-19 en long-COVID:
  - Meerdere (maar niet alle) observationele studies tonen een preventief effect van COVID-19-vaccinatie op het optreden van long-COVID na een acute COVID-infectie [*zie Folia mei 2023*]. Een grootschalige studie toont een incidentie van 0,4% bij gevaccineerden versus 1,4% bij niet-gevaccineerden.[33 34 35]
  - De evidentie van COVID-19 vaccinatie ter behandeling van long-COVID wordt als ontoereikend beschouwd[34 36] [*zie Folia mei 2023*].
- Personen met immuundeficiëntie behoren tot de prioritaire doelgroepen voor vaccinatie, maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- Ook zwangere vrouwen met comorbiditeit of met een verwachte hoogrisicozwangerschap worden bij de prioritaire doelgroepen gerekend. Bij andere zwangere vrouwen kan vaccinatie voorgesteld worden. (*Zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad over de vaccinatie tegen COVID-19 voor de herfst-winter 2025-2026: *Advies HGR 9880 (2025)*.
- *Aanbeveling voor systematisch een herhalingsinenting*
  - **Groep 1:** personen met verhoogd risico op overlijden of op ernstige COVID-19 (hospitalisatie, opname op een intensieve-zorgenafdeling, overlijden):
    - Personen vanaf 65 jaar
    - Personen die in een instelling verblijven
    - Zwangere vrouwen met comorbiditeit of met een verwachte hoogrisicozwangerschap, ongeacht de fase van de zwangerschap
    - Personen met BMI ⩾ 40 kg/m^2
    - Patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met minstens één comorbiditeit (chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd):
      - Longaandoeningen (inclusief ernstig astma)
      - Hartaandoeningen (met inbegrip van hypertensie met cardiale complicaties)
      - Leveraandoeningen
      - Nieraandoeningen
      - Metabole aandoening (inclusief diabetes)
      - Neurologische of mentale aandoening (bv. dementie, ernstige depressie)
    - Bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immunologische stoornissen)
    - Patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd)
    - Kinderen en adolescenten < 18 jaar met immuundepressie of met ernstige chronische ziekten of met bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immuundepressie).
  - **Groep 2:** personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen.
  - **Groep 3:** personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoonvaccinatiestrategie) als (zeer) ernstig immuungedeprimeerde personen.
- **Aanbeveling voor een herhalingsinenting op individuele basis:** bij personen van 18 tot 65 jaar die niet behoren tot een van de 3 bovenvermelde groepen, maar die roken, fysiek inactief zijn, of overmatig alcohol drinken of middelen misbruiken, en bij gezonde zwangere vrouwen (d.w.z. zonder comorbiditeit of verwachte hoogrisicozwangerschap) wordt aanbevolen om te vaccineren op individuele basis, na overleg met de arts.
- **Geen systematische herhalingsinenting:** bij gezonde kinderen, adolescenten en personen jonger dan 65 jaar (niet behorend tot een van de bovenvermelde groepen) wordt routinematige vaccinatie tegen COVID-19 niet aanbevolen in de huidige context van Omicron-circulatie en de hoge immuniteit in de bevolking ten opzichte van COVID-19.

Indicaties (synthese van de SKP)

- XFG-Pfizer-vaccin: actieve immunisatie ter preventie van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus bij kinderen van 6 maand tot en met 11 jaar (10 µg per dosis), en kinderen vanaf 12 jaar, adolescenten en volwassenen (30 µg per dosis).
- XFG-Hipra-vaccin: actieve immunisatie ter preventie van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus bij kinderen vanaf 12 jaar en bij volwassenen.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*), met vooral aandacht voor PEG voor de mRNA-vaccins [*zie Folia mei 2021* voor de allergieën die bijkomende voorzorgsmaatregelen vereisen alvorens de COVID-19

vaccins toe te dienen].

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Allergische reacties tot anafylaxie (met de mRNA-vaccins wordt de incidentie van anafylactische reacties geschat op 1 tot 10 per miljoen 1ste doses).
- Vermoede ongewenste effecten met de COVID-19 vaccins kunnen gemeld worden via een specifiek online meldingsformulier: zie *www.eenbijwerkingmelden.be* (website FAGG).
- mRNA-vaccins: ook: zeer zelden myocarditis (meestal optredend binnen de 2 à 4 dagen na de vaccinatie, vaker na de 2de dosis, en frequenter bij jongens en mannen van 12 tot 29 jaar oud) en pericarditis (minder gedocumenteerd dan myocarditis, met meer variatie, onder andere qua leeftijd en geslacht): *zie Folia september 2022*; vertraagde lokale reacties, met roodheid en zwelling, en optredend ongeveer een week na de vaccinatie, zijn gerapporteerd.[37]

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.1.*
- **Zwangerschap**
  - *Zie Folia november 2024.*
  - De HGR beveelt vaccinatie tegen COVID-19 sterk en prioritair aan **bij zwangere vrouwen met comorbiditeit of met een verwachte hoogrisicozwangerschap.** Bij de andere zwangere vrouwen wordt vaccinatie op individuele basis aangemoedigd, met afwegen van de voordelen en de risico's en in overleg tussen de arts en de vrouw.
  - **De gegevens over de veiligheid van vaccinatie met een mRNA-vaccin tijdens de zwangerschap** zijn zeer talrijk en geruststellend. Er wordt geen verhoogd risico gezien op aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, doodgeboorte of andere nadelige effecten bij het kind of op de zwangerschap. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op een miskraam. Er worden geen nadelige gevolgen van de coronavaccins op de vruchtbaarheid bij de vrouw gezien. Ook bij de man zijn er geen aanwijzingen dat de zaadkwaliteit negatief wordt beïnvloed.
  - Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van het recombinant vaccin (XFG-Hipra-vaccin) bij zwangere vrouwen. Bij dierproeven zijn geen schadelijke effecten vastgesteld. Bij toediening moet de baten-risicobalans voor de moeder en de foetus worden beoordeeld.
- **Borstvoeding:** vaccinatie kan gebeuren. Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen COVID-19 bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- De HGR stelt dat mensen van 65 jaar of ouder tot groep 1 behoren, dwz. de groep patiënten met een verhoogd risico op overlijden of ernstige COVID-19 (hospitalisatie, opname op een intensieve-zorgenafdeling, overlijden). Enkel voor deze groep patiënten wordt door de HGR een systematische seizoensgebonden booster aanbevolen.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- Er zijn geen gegevens over het gelijktijdig toedienen van vaccins uit het *basisvaccinatieschema* en het COVID-19 vaccin. De HGR stelt dat andere vaccins gelijktijdig kunnen toegediend worden, al wordt benadrukt dat steeds voorrang moet gegeven worden aan de vaccins uit het *basisvaccinatieschema*.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- Bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia) is individuele afweging noodzakelijk. Om het risico van hematomen te beperken, is het aangewezen om bij deze patiënten een dunne naald (gauge ⩾ 23 of diameter ⩽ 0,6 mm) te gebruiken en minstens 1 minuut druk uit te oefenen op de injectieplaats (zonder te masseren).
- Voor de eisen voor bewaring, zie de SKP's.

Toediening en posologie

- De HGR raadt aan om te vaccineren in de maand oktober, samen met vaccinatie tegen influenza. Indien er persoonlijke of logistieke redenen zijn om beide vaccins niet gelijktijdig toe te dienen, kan het vaccin tegen COVID-19 toegediend worden in september of oktober.
- XFG-Pfizer-vaccin (SKP)
  - **Kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar, adolescenten en volwassenen:** 1 injectie intramusculair, onafhankelijk of eerder werd gevaccineerd tegen COVID-19. Het vaccin moet minstens 3 maand na de meest recente dosis van een COVID-vaccin gegeven worden (SKP).
  - **Kinderen van 6 maand tot en met 4 jaar:**
    - Indien geen volledige primovaccinatie in het verleden of geen antecedenten van infectie met het SARS-CoV-2-virus: 2 intramusculaire injecties, met een interval van 8 weken.
    - Wanneer eerder volledige primovaccinatie of antecedenten van infectie met het SARS-CoV-2-virus: 1 injectie intramusculair. Het vaccin moet minstens 3 maand na de meest recente dosis van een COVID-vaccin gegeven worden (SKP).
- XFG-Hipra-vaccin (SKP)
  - **Kinderen vanaf 12 jaar en volwassenen:** 1 injectie intramusculair, onafhankelijk of eerder werd gevaccineerd tegen COVID-19. Het vaccin moet minstens 6 maand na de meest recente dosis van een COVID-vaccin gegeven worden (SKP).
- Bij sterk immuungedeprimeerde personen kan een bijkomende dosis overwogen worden (SKP).

12.1.1.17. Vaccin tegen dengue

Vaccin met levend verzwakt denguevirus (serotypen 1,2,3 en 4).
Het virus verantwoordelijk voor dengue (knokkelkoorts) wordt overgedragen door Aedes-muggen, die vooral overdag prikken.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins, *zie 12.1.*
- Slechts 20–40% van de infecties met dengue-koorts verlopen symptomatisch. Bij 95% van deze symptomatische gevallen gaat het om milde, griepale klachten die vanzelf overgaan. Voor deze groep volstaat een ondersteunende behandeling met paracetamol. In de overige 5% van de symptomatische gevallen ontstaat een ernstige infectie met hospitalisatie en mogelijk sterfte [38].
- De werkzaamheid van het dengue-vaccin werd onderzocht bij kinderen en adolescenten in endemische gebieden. Bij deze populaties beschermt het vaccin tegen dengue-koorts en hospitalisatie door dengue. Bescherming is niet volledig en afhankelijk van het serotype. De bescherming vermindert in de loop van de tijd (op basis van gegevens over 5 jaar, *WHO*). Evidentie over bescherming bij volwassenen komt uit immunogeniciteitsstudies, er zijn geen studies bij personen ouder dan 60 jaar [*zie Folia maart 2023 en Folia juni 2023*].
- Er blijven een aantal onzekerheden, onder andere over de real-life bescherming bij reizigers uit niet-endemische gebieden en over de exacte beschermingsduur tegen de verschillende dengueserotypes. De HGR beveelt vaccinatie tegen dengue enkel aan bij **antecedenten van dengue-infectie** en leeftijd ⩾ 6 jaar,

dit laatste in tegenstelling tot de SKP ( ). Anamnese en risico van eerdere blootstelling bieden enig houvast in de beslissing om de reiziger te vaccineren, maar het gebrek aan een betrouwbare serologische test is een nadeel.

- De reisadviezen van het Instituut voor Tropische Geneeskunde volgen de aanbevelingen van de HGR [zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad]: *Wanda voor artsen* > *Dengue*). De muggenwerende maatregelen blijven ook voor gevaccineerden belangrijk (zie *Wanda voor reizigers* > *muggenwerende maatregelen*) en *Wanda voor reizigers* > *insectenwerende middelen (repellents)*).
- Slechts 20-40% van de infecties verlopen symptomatisch. Bij 95% van deze symptomatische gevallen gaat het om milde, griepale klachten die vanzelf overgaan. Voor deze groep volstaat een ondersteunende behandeling met paracetamol.[38]
- In de overige 5% van de symptomatische gevallen ontstaat een ernstige infectie met hospitalisatie en mogelijk.[38]

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR beveelt vaccinatie tegen dengue aan bij personen vanaf de leeftijd van 6 jaar die langer dan 4 weken of frequent reizen naar hoogrisicogebieden, maar **enkel wanneer ze in het verleden al dengue hebben doorgemaakt** (minstens 6 maanden vóór de start van de vaccinatie): *Advies 9739 (april 2023, gereviseerd in juni 2024)*. Deze doelgroep is gekozen omdat het risico van ernstig verlopende dengue groter is bij een secundaire infectie. Daarenboven is de werkzaamheid van het vaccin minder goed bij personen die nog niet in contact kwamen met dengue en ook de veiligheid is minder duidelijk.
- Omdat bij kinderen onder de 6 jaar het vaccin minder doeltreffend is en omdat in deze leeftijdscategorie dengue minder voorkomt, behoren zij volgens de HGR niet tot de doelgroep voor vaccinatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van dengue bij personen vanaf de leeftijd van 4 jaar (zie rubriek Plaatsbepaling voor informatie over de leeftijd).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Zwangerschap (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019* en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Levende vaccins worden best niet toegediend tijdens de zwangerschap, behalve als er een risico is van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.**
  - De gegevens met het dengue-vaccin tijdens de zwangerschap zijn beperkt. In de SKP is zwangerschap een contra-indicatie.
- Borstvoeding:
  - Gegevens met het dengue-vaccin tijdens de periode van borstvoeding ontbreken.
  - In de SKP is borstvoeding een contra-indicatie.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen dengue bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- De werkzaamheid van het dengue-vaccin werd niet onderzocht bij personen ouder dan 60 jaar [zie Folia maart 2023 en Folia juni 2023]. Evidentie over bescherming bij jongere volwassen komt uit immunogeniciteitsstudies, er zijn dus geen data over klinische bescherming.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Vaccinatieschema: 2 subcutane injecties met een interval van minstens 3 maanden. De eerste dosis kan tot 14 dagen vóór vertrek naar een hoogrisicogebied gegeven worden, met de 2de dosis na minstens 3 maanden.
- De nood voor een herhalingsinenting staat op dit ogenblik niet vast.

12.1.1.18. Vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)

Recombinant vaccin op basis van het oppervlakte-eiwit glycoproteïne F, gestabiliseerd in de prefusie-conformatie.
Arexvy® bevat glycoproteïne F van RSV-virus subtype A en een adjuvans.
Abrysvo® bevat glycoproteïne F van RSV-virus subtype A en subtype B.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- **Vaccinatie van volwassenen (Arexvy® / Abrysvo®)**
  - *Zie ook Folia april 2025* voor details van de studies en voor bespreking van het Advies van de HGR van december 2024).
  - RSV-infecties zijn wereldwijd een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij ouderen (vooral ouderen met onderliggende cardiopulmonale aandoeningen).
  - Voor beide vaccins is in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie over 1 RSV-seizoen een statistisch significante werkzaamheid aangetoond voor de preventie van RSV-gerelateerde aandoeningen bij ouderen boven de 60 jaar. De relatieve bescherming tegen RSV-gerelateerde (ernstige) lage luchtwegaandoeningen varieerde van 67 tot 94%, maar de absolute winst was beperkt (meer informatie in *Folia augustus 2023* en *Folia januari 2024*). Follow-up studies tonen dat de bescherming van 1 dosis van het vaccin aanhoudt gedurende een periode van 2 à 3 jaar [*zie Folia april 2025*]. Een herhalingsinenting wordt op dit ogenblik niet aanbevolen.
  - Observationele gegevens tonen ook bescherming tegen RSV-gerelateerde hospitalisatie. Gegevens over bescherming bij kwetsbare ouderen, immuungedeprimeerden of personen die in een zorgcentrum leven blijven schaars [*zie Folia april 2025*].
  - Bij personen met een verhoogd risico op RSV-ziekte was de immuunrespons na toediening van een RSV-vaccin bij <60-jarigen 'niet inferieur' aan de immuunrespons bij personen van 60 jaar of ouder (SKP, *EMA*, *EMA*). Er zijn geen studies met klinische eindpunten bij de hoogrisicopersonen jonger dan 60 jaar.

- Er kan geen uitspraak gedaan worden over eventuele verschillen in werkzaamheid of veiligheid tussen de 2 RSV-vaccins.

- **Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling (Abrysvo®)**
  - RSV-infecties zijn wereldwijd een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij jonge kinderen (vooral kinderen jonger dan 6 maanden en zeker premature kinderen).
  - *Zie Folia januari 2024* (Passieve bescherming tegen RSV van zuigelingen door vaccinatie van de moeder). In dit hoofdstuk bespreken we de vaccinatie van de moeder ter bescherming van de zuigeling tegen RSV. Er bestaat nog een andere strategie ter bescherming van het kind tegen RSV: toediening aan het kind van het monoklonale antilichaam nirsevimab. Nirsevimab wordt vermeld in *11.4.2.* en wordt besproken in *Folia augustus 2024*. Zie ook rubriek "Advies van de Hoge Gezondheidsraad".
  - In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie leidde vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap tot een daling van het aantal symptomatische RSV-infecties bij de zuigeling tijdens de eerste 180 dagen na de geboorte, met een bescherming van 51% (alle infecties) tot 69% (ernstige infecties). De absolute risicoreducties bedroegen 1,7% resp. 1,2% en de *Numbers Needed to Vaccinate* (NNV) 58 resp. 81.
  - De studie laat geen uitspraak toe over het effect op RSV-gerelateerde mortaliteit of opname op een intensieve zorgenafdeling bij de zuigelingen. Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van RSV-vaccinatie bij immuungecompromiteerde vrouwen en bij vrouwen met een hoogrisicozwangerschap (bv. met hoog risico van preterme geboorte) ontbreken.
  - Een Cochrane-review (2024)[39] , met als primair eindpunt RSV-gerelateerde hospitalisatie bij het jonge kind, vond een risicodaling met 50% (11/1.000 kinderen versus 22/1.000 kinderen, "hoge" graad van zekerheid van het bewijs). Het signaal van frequentere premature geboorte na RSV-vaccinatie had een "zeer lage" graad van zekerheid van het bewijs.
  - Er moeten meer gegevens worden verzameld over de veiligheid van RSV-vaccinatie bij zwangere vrouwen, met aandacht voor de incidentie van premature geboorte.
- De studies met de RSV-vaccins, zowel bij ouderen als bij zwangere vrouwen, zijn uitgevoerd tijdens de COVID-pandemie, met een lage circulatie van het RSV-virus. De gevonden incidentiecijfers liggen lager dan gebruikelijk en de *Numbers Needed to Vaccinate* hoog. Het is op dit ogenblik onduidelijk wat de bescherming van het vaccin is onder omstandigheden met een normale incidentie van RSV-infecties.
- Verdere follow-up is noodzakelijk (en is lopende) om de duur van de bescherming en de nood voor een herhalingsinenting te bepalen.
- **Terugbetaling (RIZIV)**
  - Abrysvo® wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald voor de vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling (terugbetaling in categorie b, klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit).
  - Het vaccin Arexvy® wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald bij personen vanaf 65 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of een verhoogd risico op ernstige RSV-ziekte hebben (klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit) (situatie op 01/08/2025).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- **Vaccinatie van oudere volwassenen**
  - Zie *Advies HGR 9837 (2024)*, met bespreking in *Folia april 2025*.
  - De HGR beveelt RSV-vaccinatie aan bij volgende oudere volwassenen:
    - **Personen ⩾ 60 jaar met minstens 1 risicofactor voor ernstige RSV-ziekte.** Risicofactoren voor ernstige RSV-ziekte, zoals gedefinieerd in het Advies van de HGR:
      - Immuundeficiëntie (solide kanker of hematologische maligniteiten, gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen, solide orgaantransplantatie, allogene celtransplantatie);

- Chronische nierziekte;
- Ernstige obesitas (BMI ⩾ 40);
- Chronische luchtwegaandoeningen (COPD, astma, bronchiëctasieën, interstitiële longziekten, chronisch ademhalingsfalen);
- Roken;
- Chronisch hartfalen, coronair lijden;
- Diabetes;
- CVA.

- Patiënten met **immuundeficiëntie** (zie hoger)
- Bewoners van **woonzorgcentra**,
- Alle personen **⩾ 75 jaar**, zeker wanneer ze een van bovenvermelde risicofactoren hebben of kwetsbaar (frail/pre-frail) zijn.

- **Bescherming tegen RSV van de zuigeling**
  - Er zijn twee strategieën voor de bescherming van de zuigeling tegen RSV:
    - (1) vaccinatie van de moeder met het vaccin Abrysvo® tijdens de zwangerschap, en
    - (2) toediening aan de jonge zuigeling van nirsevimab (*zie 11.4.2.*).
  - De HGR beveelt in haar *Advies (9760, 2023)* aan dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. In sommige specifieke gevallen (bv. bij de hoogrisicokinderen) kan er toch voor worden gekozen om nirsevimab toe te dienen aan kinderen van gevaccineerde moeders.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Arexvy®:
  - Actieve immunisatie van volwassenen ⩾ 18 jaar ter preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV.
- Abrysvo®:
  - Actieve immunisatie van volwassenen ⩾ 18 jaar ter preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV.
  - Passieve bescherming van zuigelingen tot en met 6 maand oud tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen door vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (tussen week 24 en 36 van de zwangerschap).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Aanwijzingen van een kleine toename van het risico van Guillain-barré-syndroom bij personen ⩾ 60 jaar [*zie Folia april 2025*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Arexvy®: gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding is niet van toepassing.
- Abrysvo®:
  - Vaccinatie kan gebeuren tussen week 24 en 36 van de zwangerschap (zie ook rubriek *"Toediening en posologie"*).
  - Er moeten meer gegevens worden verzameld over de veiligheid van de RSV-vaccinatie bij zwangere vrouwen. Hoewel statistisch gezien niet significant was de frequentie van onder andere premature geboorte in de gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie met Abrysvo® toch in het nadeel van het RSV-vaccin, en dit blijft een signaal dat opgevolgd wordt door EMA. Voor meer details, *zie Folia*

januari 2024. Een recente observationele studie over perinatale uitkomsten na vaccinatie tegen RSV tijdens de zwangerschap vond geen verhoogd risico van premature geboorte bij vaccinatie tussen week 32 en 36 van de zwangerschap.[40 41]

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen RSV bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- De HGR beveelt RSV-vaccinatie aan bij volgende oudere volwassenen: personen ⩾ 60 jaar met minstens 1 risicofactor voor ernstige RSV-ziekte, patiënten met immuundeficiëntie, bewoners van woonzorgcentra en alle personen ⩾ 75 jaar.
- Één dosis van het RSV-vaccin geeft gedurende minstens 2 of 3 RSV-seizoenen (dus over een periode van minstens 2 of 3 jaar) gedeeltelijke bescherming tegen (ernstige) RSV-ziekte, ook bij personen met onderliggende aandoeningen en personen van 70-79 jaar.
- Een herhalingsinenting elk jaar wordt op dit ogenblik niet aanbevolen.
- De studies met de RSV-vaccins zijn uitgevoerd tijdens de COVID-pandemie, met een lage circulatie van het RSV-virus. De gevonden incidentiecijfers liggen lager dan gebruikelijk en de Numbers Needed to Vaccinate hoog. Het is op dit ogenblik onduidelijk wat de bescherming van het vaccin is onder omstandigheden met een normale incidentie van RSV-infecties.
- Er zijn aanwijzingen van een kleine toename van het risico van Guillain-barré-syndroom bij personen ⩾ 60 jaar [*zie Folia april 2025*].

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- De SKP van Abrysvo® beveelt een interval van minstens 2 weken aan tussen toediening van het RSV-vaccin en toediening van het vaccin tegen kinkhoest (zie ook rubriek *"Toediening en dosering"*).
- De RSV-vaccins kunnen gelijktijdig worden toegediend met het influenzavaccin.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- **Vaccinatieschema volwassenen (Arexvy®, Abrysvo®):**
  - 1 injectie, intramusculair (bij voorkeur in de musculus deltoideus).
  - De nood voor een herhalingsinenting staat op dit ogenblik niet vast.
- **Vaccinatieschema zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling (Abrysvo®):**
  - 1 injectie intramusculair (musculus deltoideus) tussen week 24 en 36 van de zwangerschap. Rekening houdend met het interval van minstens 2 weken tussen toediening van het kinkhoestvaccin en toediening van het RSV-vaccin beveelt de HGR de RSV-vaccinatie aan in de loop van de zwangerschapsweken 28 tot 36.
  - De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld.

12.1.1.19. Vaccin tegen chikungunya

Er zijn 2 vaccins beschikbaar:

- Vaccin met levende verzwakt virus.
- Recombinant vaccin dat bestaat uit een capside-proteïne en twee enveloppe-proteïnes van het chikungunya virus.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins *zie 12.1.*.
- Hoewel de ziekte bij de meeste geïnfecteerde personen subklinisch verloopt of met milde symptomen, kunnen bij sommige personen na enkele dagen tot maximum 2 weken onder andere koorts en gewrichtspijn (die lang kan aanhouden) optreden. Vooral bij ouderen met comorbiditeit en bij pasgeborenen die geïnfecteerd worden tijdens de bevalling kan de ziekte ernstig verlopen. Er is geen specifieke behandeling (*WHO*). Patiënten die reeds een infectie met het chikungunya virus doormaakten, worden geacht levenslang beschermd te zijn (*Wanda*).
- Vaccin met levende verzwakt virus:
  - De klinische werkzaamheid is gebaseerd op meting van de immuunrespons. Bij ongeveer 99% van de personen trad na vaccinatie (1 dosis) een immuunrespons op waarvan verwacht wordt dat ze hoog genoeg is om te beschermen tegen chikungunya. Bij kinderen en adolescenten van 12 tot 17 jaar blijven die niveaus behouden tot minstens 6 maanden na de vaccinatie. Bij volwassenen (vanaf de leeftijd van 18 jaar) wijzen follow-up gegevens op een blijvende hoge antilichaamtiter tot 2 jaar na vaccinatie. Studies over klinische bescherming ontbreken (*EMA*).[42 43]
  - Wegens signalen van ernstige ongewenste effecten (encefalitis of chikungunya-achtige symptomen), raadt het EMA aan om extra waakzaam te zijn voor ongewenste effecten en bij alle patiënten de baten-risico balans op te maken vooraleer het vaccin toe te dienen (situatie 15/05/2026).
- Recombinant vaccin:
  - De klinische werkzaamheid is gebaseerd op meting van de immuunrespons. Bij ongeveer 98 % van de personen tussen 12 en 64 jaar trad na vaccinatie (1 dosis) een immuunrespons op waarvan verwacht wordt dat ze hoog genoeg is om te beschermen tegen chikungunya. Die niveaus zijn op 6 maanden geleidelijk gedaald (85,5 %
  - Bij ongeveer 87 % van de personen van 65 jaar of ouder trad na vaccinatie (1 dosis) een immuunrespons op waarvan verwacht wordt dat ze hoog genoeg is om te beschermen tegen chikungunya. Die niveaus zijn op 6 maanden geleidelijk gedaald (76 %).
  - Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de periode na 6 maanden (situatie 15/05/2026).
- Reizen: chikungunya treedt op in (sub)tropische gebieden. Vaccinatie wordt aanbevolen bij reizen naar gebieden met een “hoog infectierisico” (d.w.z. met een actieve uitbraak) en kan overwogen worden bij reizen naar landen met een “matig infectierisico”. Muggenwerende maatregelen blijven ook voor gevaccineerden belangrijk (zie *Wanda voor reizigers* > *muggenwerende maatregelen*) en *Wanda voor reizigers* > *insectenwerende middelen (repellents)*).
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9905 (2026)* en *Wanda voor artsen (Chikungunya vaccination*).
- Vaccinatie wordt aanbevolen bij personen vanaf 12 jaar die reizen naar een landen met een “hoog infectierisico” (d.w.z. met een actieve uitbraak). Een overzicht van de landen met actieve uitbraken kan *hier* teruggevonden worden.
- Bij personen vanaf 12 jaar die reizen naar regio’s met een matig risico kan vaccinatie overwogen worden, rekening houdend met de duur van de reis, frequentie van reizen en onderliggende aandoeningen die het risico op ernstige symptomen kunnen vergroten.
- Het HGR beveelt aan het recombinant vaccin toe te dienen aan kwetsbare personen, personen met comorbiditeit en personen ouder dan 60 jaar.
- Het HGR beveelt tevens aan het recombinant vaccin toe te dienen aan immuungecompromitteerde personen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (indien de reis niet kan worden vermeden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen chikungunya bij personen vanaf de leeftijd van 12 jaar met een hoog risico op het oplopen van een chikungunya-infectie.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Vaccin met levende verzwakt virus:
  - Zwangerschap, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind, zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*.
  - Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*).

Ongewenste effecten

- Zeer frequent: pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Vaccin met levende verzwakt virus ook:
  - Zeer frequent: Chikungunya-achtige bijwerkingen, vooral combinaties van koorts met hoofdpijn, vermoeidheid, myalgie or artralgie; zelden ernstig.
  - Zeer frequent: koorts, verlaagd aantal witte bloedcellen en verhoogde leverfunctietesten.
  - Aseptische meningitis, encefalopatie of encefalitis, wat kan leiden tot vallen, ziekenhuisopname en overlijden, zowel bij oudere als bij jongere patiënten
- Recombinant vaccin ook: zeer freéquent: hoofdpijn en myalgie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Levende vaccins worden best niet toegediend tijdens de zwangerschap, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.
  - De gegevens met het levende chikungunya-vaccin tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om eventuele risico's in te schatten (SKP).
  - Niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:**
  - Gegevens met het levende chikungunya-vaccin tijdens de periode van borstvoeding ontbreken (SKP).
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.
  - Niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor de vaccins tegen chikungunya bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Klinische werkzaamheid is gebaseerd op meting van de immuunrespons. Daarenboven werden de studies met het levende vaccin tegen chikungunya voornamelijk uitgevoerd bij personen jonger dan 65 jaar. Er zijn geen data over de directe klinische werkzaamheid van het vaccin bij personen van 65 jaar of ouder.
- Bij ongeveer 87 % van de personen van 65 jaar of ouder trad na vaccinatie (1 dosis) met het recombinant vaccin een immuunrespons op waarvan verwacht wordt dat ze hoog genoeg is om te beschermen tegen chikungunya. Die niveaus zijn op 6 maanden geleidelijk gedaald (76 %).

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- Er zijn geen gegevens over gelijktijdig toediening met andere vaccins.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- In geval van geplande immunosuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immunosuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen"* en *Folia maart 2021*].

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*.
- Eén intramusculaire injectie (deltaspier), bij voorkeur 14 dagen voor vertrek.
- Een boostervaccinatie wordt niet aanbevolen, voorlopig ontbreken data over bescherming op lange termijn.

12.1.2. Antibacteriële vaccins

12.1.2.1. Vaccin tegen tetanus

Vaccin met geïnactiveerd tetanus-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (*zie 12.1.3.*).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- De vaccinatie beschermt tegen tetanus, een aandoening die potentieel zeer ernstig verloopt, en veroorzaakt wordt door het tetanustoxine geproduceerd door *Clostridium tetani*. Regelmatige herhalingsinentingen zijn nodig om blijvend te beschermen.[44]
- Bij wonden met risico van tetanus (kneus- of verbrijzelingswonden, bijtwonden, prikwonden door houtsplinters of doornen, wonden bevuild met aarde of dierlijke uitwerpselen, wonden die meer dan 6 uur werden verwaarloosd) zijn, in functie van de vaccinatiestatus, bijkomende vaccindoses (en eventueel specifieke immunoglobulines) aangewezen: zie *Tabel 12c.* overgenomen uit het advies van de HGR.
- Verdeling (gemeenschappen) (situatie op 01/02/2026)
  - Voor de basisvaccinatie van zuigelingen tegen tetanus wordt een hexavalent vaccin gratis aangeboden door de gemeenschappen: Hexyon® door de Vlaamse Gemeenschap en Vaxelis® door de Federatie Wallonië-Brussel (*zie Tabel 12a.* en).
  - Voor de herhalingsinenting tegen tetanus op de leeftijd van 5 à 6 jaar wordt Infanrix-IPV® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12a.* en
  - Voor de herhalingsinenting tegen tetanus op de leeftijd van 15 à 16 jaar wordt Boostrix® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12a.* en
  - Bij bepaalde volwassenen (o.a. zwangere vrouwen tussen week 24 en 32) wordt Boostrix® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12b.* en

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen tetanus is opgenomen in het (*basisvaccinatieschema*).
- Vaccinatie van volwassenen tegen tetanus: zie *Advies HGR 8819* (2013).
- Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend (*zie Tabel 12b. in 12.1.*).
- De vaccinatie tegen tetanus bij wonden wordt samengevat in *Tabel 12c. in 12.1.2.1.*
- Tijdens de zwangerschap tetanus-primovaccinatie indien geen bewijs van eerdere vaccinatie (*zie Advies*

HGR 8754, 2020).

Tabel 12c. Vaccinatie tegen tetanus bij wonden (bron: *Advies HGR 8819, 2013***)**

Vaccinatiestatus	**Oppervlakkige en schone wonde**	**Wonde met risico van tetanus**[1]	
Geen of onzekere vaccinatie	Volledige primovaccinatie[2]	Volledige primovaccinatie[2] + specifieke immunoglobulinen[3]	
Onvolledige primovaccinatie	Vaccinatieschema afwerken	Vaccinatieschema afwerken + specifieke immunoglobulinen[3]	
Volledige primovaccinatie			
- Laatste vaccinatie < 5 jaar	—	—	
- Laatste vaccinatie > 5 jaar en < 10 jaar	—	1 dosis van het vaccin	
- Laatste vaccinatie > 10 jaar en < 20 jaar	1 dosis van het vaccin	1 dosis van het vaccin + specifieke immunoglobulinen[3]	
- Laatste vaccinatie > 20 jaar	2 doses van het vaccin met 6 maanden interval	2 doses van het vaccin met 6 maanden interval + specifieke immunoglobulinen[3]	

[1] Kneus- of verbrijzelingswonden, bijtwonden, prikwonden door houtsplinters of doornen, wonden bevuild met aarde of dierlijke uitwerpselen, wonden die meer dan 6 uur werden verwaarloosd

[2] Vaccin tegen tetanus-difterie-kinkhoest: 2 injecties met een maand interval, gevolgd door een derde injectie 6 tot 12 maanden later

[3] Specifieke immunoglobulinen: er is geen specialiteit op basis van immunoglobulinen tegen tetanus meer beschikbaar in België, maar deze zijn wel beschikbaar op spoeddiensten of via import uit het buitenland: *zie 12.2.4.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van tetanus, als primovaccinatie of herhalingsinenting (afhankelijk van het vaccin).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een tetanus-component, zie
  - *12.1.3.3.*
  - *12.1.3.4.*
  - *12.1.3.5.*
  - *12.1.3.6.*
  - *12.1.3.7.*

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.

- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Opzetting van de lymfeklieren: vooral bij mensen die reeds meerdere herhalingsinentingen gekregen hebben; frequenter en meer uitgesproken naarmate het interval tussen herhalingsinentingen korter is.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [*zie Folia juli 2012*].

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit. De HGR beveelt tetanus-primovaccinatie tijdens de zwangerschap expliciet aan indien geen bewijs van eerdere vaccinatie.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen tetanus bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Een herhaalvaccin om de 10 jaar met het gecombineerde vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest wordt door de HGR aanbevolen voor oudere patiënten.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- Primovaccinatie tegen tetanus vanaf de leeftijd van 13 jaar:
  - 2 injecties met een interval van 4 à 6 weken, gevolgd door een derde injectie 6 tot 12 maand later.
  - Een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen wordt gebruikt: *zie 12.1.3.3.*
- Zwangeren zonder bewijs van eerdere vaccinatie: 2 inentingen tijdens de zwangerschap en een herhalingsinenting post partum.
- Herhalingsinenting tegen tetanus vanaf de leeftijd van 13 jaar:
  - In principe om de 10 jaar.
  - Indien de basisvaccinatie correct is gebeurd en de laatste vaccinatie minder dan 20 jaar voordien is uitgevoerd, volstaat voor de herhalingsinenting één dosis.
  - Indien de laatste vaccinatie meer dan 20 jaar geleden werd uitgevoerd, worden twee injecties met een interval van 6 maanden aanbevolen.
  - Bij twijfel over de basisvaccinatie wordt het schema voor primovaccinatie gebruikt (zie hoger).
  - Herhalingsinentingen dienen te gebeuren met een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen: *zie 12.1.3.3.*
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): zie *Advies HGR 9111 (2013).*
- De immunisatie tegen tetanus bij wonden wordt samengevat in *Tabel 12c.*

12.1.2.2. Vaccin tegen difterie

Vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (*zie 12.1.3.*).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden bij voorkeur vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie. **Vanaf de leeftijd van 13 jaar gebruikt men, om het risico van algemene reacties te verminderen, een difterievaccin met gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE).**
- Verdeling (gemeenschappen) (situatie op 01/02/2026)
  - Voor de basisvaccinatie van zuigelingen tegen difterie wordt een hexavalent vaccin gratis aangeboden door de gemeenschappen: Hexyon® door de Vlaamse Gemeenschap en Vaxelis® door de Federatie Wallonië-Brussel (*zie Tabel 12a* en *12.1.3.7.*).
  - Voor de herhalingsinenting tegen difterie op de leeftijd van 5 à 6 jaar wordt Infanrix-IPV® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12a* en
  - Voor de herhalingsinenting tegen difterie op de leeftijd van 15 à 16 jaar wordt Boostrix® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12a* en
  - Bij bepaalde volwassenen (o.a. zwangere vrouwen tussen week 24 en 32) wordt Boostrix® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12b* en

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen difterie is opgenomen in het (*basisvaccinatieschema*).
- Vaccinatie van volwassenen tegen difterie: *zie Advies HGR 8814 (2017)*.
- Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, als primovaccinatie of herhalingsinenting (afhankelijk van het vaccin).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een difterie-component, zie
  - *12.1.3.3.*
  - *12.1.3.4.*
  - *12.1.3.5.*
  - *12.1.3.6.*
  - *12.1.3.7.*

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [*zie Folia juli 2012*].
- Soms koorts en malaise. Bij het jonge kind zijn algemene reacties met het vaccin tegen difterie zeldzaam.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen difterie bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Een herhaalvaccin om de 10 jaar met het gecombineerde vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest wordt door de HGR aanbevolen voor oudere patiënten.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend. Herhalingsinentingen vanaf de leeftijd van 13 jaar dienen te gebeuren met een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen: *zie 12.1.3.3.*
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): *zie Advies HGR 9111 (2013).*

12.1.2.3. Vaccin tegen kinkhoest

Enkel het vaccin op basis van gezuiverde antigenen (het zogenaamde "acellulaire kinkhoestvaccin") is beschikbaar, en dit enkel in combinatievaccins (*zie 12.1.3.*).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Kinkhoest (pertussis) is vooral bij zuigelingen jonger dan 6 maanden gevaarlijk. Daarom is primovaccinatie in de basisvaccinatieschema's voorzien op zeer jonge leeftijd (eerste dosis op 8 weken, ook bij prematuur geboren kinderen).
- Vaccinatie tijdens de zwangerschap en cocoonvaccinatie
  - Om de jonge zuigeling ook in de eerste levensmaanden te beschermen beveelt de HGR vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap aan. Dit geldt bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen week 24 en 32 (maar kan vanaf de 16de week tot aan het einde van de zwangerschap). Observationele studies wijzen op bescherming van de jonge zuigeling tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest (rond 80% bescherming) en ernstige kinkhoest (combinatie van hospitalisatie en overlijden; rond 60% bescherming) [*zie Folia december 2022* en *Folia mei 2024*].
  - Als de moeder niet werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap beveelt de HGR aan om haar kort na de bevalling te vaccineren, net als de andere personen in de naaste omgeving van de pasgeborene (cocoonvaccinatie). Adolescenten en volwassenen vormen immers een belangrijke bron van infectie met *Bordetella pertussis* voor kinderen die (nog) niet volledig werden gevaccineerd.
  - Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap lijkt de jonge zuigeling beter te beschermen dan cocoonvaccinatie en is gemakkelijker te organiseren [*zie Folia december 2022* en *Folia mei 2024*].
- Bij volwassenen (o.a. zwangere vrouwen) en adolescenten vanaf 13 jaar wordt een vaccin gebruikt met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen (enkel beschikbaar als combinatievaccin).
- Verdeling (gemeenschappen) (situatie op 01/02/2026)
  - Voor de basisvaccinatie van zuigelingen tegen kinkhoest wordt een hexavalent vaccin gratis

aangeboden door de gemeenschappen: Hexyon® door de Vlaamse Gemeenschap en Vaxelis® door de Federatie Wallonië-Brussel (*zie Tabel 12a* en).
- Voor de herhalingsinenting tegen kinkhoest op de leeftijd van 5 à 6 jaar wordt Infanrix-IPV® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12a* en
- Voor de herhalingsinenting tegen kinkhoest op de leeftijd van 15 à 16 jaar wordt Boostrix® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12a* en
- Bij bepaalde volwassenen (o.a. zwangere vrouwen tussen week 24 en 32) wordt Boostrix® gratis aangeboden door de gemeenschappen: *zie Tabel 12b* en

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen kinkhoest is opgenomen in het (*basisvaccinatieschema*).
- Vaccinatie van volwassenen tegen kinkhoest: *zie Advies HGR 9110 (2014)*.
- Vaccinatie van volwassenen ter bescherming van de jonge zuigeling (*Advies HGR 8754, 2020*):
  - Herhalingsinenting bij de zwangere vrouw tijdens elke zwangerschap (tussen week 24 en 32, maar kan vanaf de 16de week tot aan het einde van de zwangerschap);
  - Indien geen herhalingsinenting tijdens de zwangerschap: onmiddellijk postpartum vaccinatie van de moeder en eenmalige herhalingsinenting bij volwassenen die met de zuigeling in contact komen ("cocoonvaccinatie").

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van kinkhoest, als primovaccinatie of herhalingsinenting (afhankelijk van het vaccin).
- Vaccinatie tijdens de zwangerschap: preventie van kinkhoest bij de zuigeling.
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een kinkhoest-component, zie
  - *12.1.3.3.*
  - *12.1.3.4.*
  - *12.1.3.5.*
  - *12.1.3.7.*

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [*zie Folia juli 2012*].
- Prikkelbaarheid.
- Hoge koorts, hypotone episodes, convulsies (met of zonder koorts) (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit. De HGR beveelt kinkhoestvaccinatie aan voor alle zwangere vrouwen tijdens elke zwangerschap tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap: zie rubrieken "Plaatsbepaling" en "Advies Hoge Gezondheidsraad".
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen kinkhoest bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Een herhaalvaccin om de 10 jaar tegen tetanus en difterie wordt aanbevolen voor oudere patiënten. Het trivalente vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen kan hiervoor gebruikt worden.
- De immunologische werkzaamheid van vaccinatie tegen kinkhoest na de leeftijd van 65 jaar is aangetoond, maar de duur van de bescherming is korter dan voor difterie en tetanus.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- In verband met toediening tijdens de zwangerschap: de SKP van het RSV-vaccin voor gebruik tijdens de zwangerschap (Abrysvo®) beveelt een **interval van minstens 2 weken** aan tussen **toediening van het RSV-vaccin en toediening van het vaccin tegen kinkhoest**.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- De risico's en baten moeten goed afgewogen worden indien bij een vroegere vaccinatie tegen kinkhoest binnen de 48 uur na vaccinatie hoge koorts, hypotonie of aanhoudend huilen of binnen de 3 dagen na vaccinatie convulsies (met of zonder koorts) zijn opgetreden.

Toediening en posologie

- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- Herhalingsinenting van adolescenten en volwassenen: één dosis van het vaccin met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen (in combinatie met het vaccin tegen tetanus en difterie, *zie 12.1.3.3.*).
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): zie *Advies HGR 9111 (2013).*

12.1.2.4. Vaccin tegen Haemophilus influenzae type b

Vaccin met een capsulair polysacharide van *Haemophilus influenzae* type b (Hib), geconjugeerd aan een eiwit. Het monovalente vaccin is niet meer beschikbaar in België. Er zijn wel gecombineerde vaccins beschikbaar die Hib bevatten (*zie 12.1.3.7.*).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Vaccinatie heeft als doel de preventie van invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* type b, vooral meningitis en epiglottitis.
- De ernstige vormen van infectie treden meestal vóór de leeftijd van 18 maanden op. Daarom is primovaccinatie in de basisvaccinatieschema's voorzien op zeer jonge leeftijd (eerste dosis op 8 weken). Na de leeftijd van 2 jaar beveelt de HGR vaccinatie tegen Hib alleen nog aan voor kinderen met risico van invasieve infecties (asplenie, immunodeficiëntie). Vanaf de leeftijd van 5 jaar heeft vaccinatie tegen Hib geen zin meer, tenzij bij bepaalde immuungedeprimeerde patiënten en patiënten met asplenie [zie *Advies HGR, 9158, 2019*]. Wanneer het monovalent vaccin (Act Hib®) moet gebruikt worden, en niet het hexavalent vaccin, kan dit ingevoerd worden vanuit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*).
- Het vaccin beschermt niet tegen infecties van de luchtwegen door niet-ingekapselde *Haemophilus influenzae*.

- Verdeling (gemeenschappen) (situatie op 01/02/2026)
  - Voor de basisvaccinatie van zuigelingen tegen Hib wordt een hexavalent vaccin gratis aangeboden door de gemeenschappen: Hexyon® door de Vlaamse Gemeenschap en Vaxelis® door de Federatie Wallonië-Brussel (*zie Tabel 12a* en).

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b is opgenomen in het (*basisvaccinatieschema*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van invasieve infecties door Hib, als primovaccinatie of herhalingsinenting (*zie ook 12.1.3.7.*).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Rash, prikkelbaarheid, slaperigheid, langdurig huilen: zelden.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- Ook bij een gevaccineerd kind moet bij vermoeden van ernstige infectie door *Haemophilus influenzae* type b, onmiddellijk een antibiotische behandeling ingesteld worden.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Primovaccinatie bij zuigelingen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- Primovaccinatie na de leeftijd van 12 maanden: één dosis volstaat bij immuuncompetente personen.

12.1.2.5. Vaccin tegen meningokokkeninfecties

Er zijn in België twee soorten meningokokkenvaccins:
Het monovalente vaccin tegen meningokokken van serogroep C (op basis van capsulaire polysacchariden geconjugeerd met een dragereiwit) is niet meer gecommercialiseerd sinds mei 2026.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- De incidentie van invasieve meningokokkenziekte is laag, maar morbiditeit en mortaliteit zijn belangrijk. Het risico van meningokokkeninfectie bestaat op elke leeftijd, maar is het grootst bij jonge kinderen en

bij adolescenten.

- In tegenstelling tot andere meningokokkentypes kan voor **meningokokken B** geen geconjugeerd polysaccharidevaccin ontwikkeld worden, wat een nadeel is voor de immunogeniciteit van de vaccins tegen meningokok B.
- **Vaccins tegen meningokokken van serogroep B**
  - De vaccins tegen meningokokken van serogroep B induceren geen effect op orofaryngeaal dragerschap, en dus geen effect op transmissie en geen groepsimmuniteit.
  - Er is een vaccin dat kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 2 maanden (Bexsero®) en een vaccin dat kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 10 jaar (Trumenba®).
    - Bexsero® beschermt de gevaccineerde zuigeling partieel tegen invasieve meningokokken B-infectie. De bescherming houdt waarschijnlijk 2 jaar aan [*zie Folia augustus 2023*].
    - Trumenba® is enkel te gebruiken vanaf de leeftijd van 10 jaar [*zie Recente informatie in Folia oktober 2019*].
    - Er zijn geen vergelijkende studies tussen Bexsero® en Trumenba®.
  - Er blijft onduidelijkheid over de grootte van de werkzaamheid en de beschermingsduur van de vaccinatie tegen deze zeer ernstige maar zeldzame infectie. De kosten-efficiëntie voor systematische vaccinatie is laag. *zie Folia augustus 2023* en *Advies HGR 9485, 2019*.
  - Vaccinatie tegen meningokokken B is niet opgenomen in het basisvaccinatieschema van de HGR (zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad").
- **Geconjugeerde vaccins tegen meningokokken van serogroep C**
  - De vaccins tegen meningokokken van serogroep C induceren reeds bij zeer jonge kinderen een goede immuunrespons, en induceren groepsimmuniteit.
  - De exacte beschermingsduur is niet bekend, maar er zijn signalen van gedaalde immuniteit tegen de adolescentie wanneer gevaccineerd werd op jonge leeftijd.
- **Geconjugeerde vaccins tegen meningokokken ACWY**
  - De vaccins tegen meningokokken ACWY induceren een goede immuunrespons.
  - De exacte beschermingsduur is niet gekend. De hoeveelheid antistoffen en de bescherming tegen invasieve ziekte nemen vanaf 3 à 5 jaar na vaccinatie af, zeker als kinderen al jong zijn gevaccineerd. Bij vaccinatie op de leeftijd van 11 jaar of ouder is gedurende minstens 5 jaar een immuunrespons vastgesteld. Een herhalingsinenting 5 à 10 jaar na de primovaccinatie induceert een sterke immuunrespons.
  - Vaccinatie tegen meningokokken ACWY is opgenomen in het basisvaccinatieschema van de HGR (zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad").
- **Vaccinatie van contacten van een index-patiënt** met invasieve meningokokkenziekte (post-expositievaccinatie, bv. in scholen of sportclubs):
  - Voor de organisatie/implementatie van post-expositie vaccinatie wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen: *Vlaamse Gemeenschap*; *Fédération Wallonie-Bruxelles (région Wallone (AVIQ)*, *Bruxelles Capitale*.
  - Voor de aanbevelingen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: *website Vlaamse Gemeenschap* en *website Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ)*.
- **Reizen** [*Wanda voor artsen (Meningococcal disease)*]:
  - Meningokokkenmeningitis is in de gordel ten zuiden van de Sahara endemisch. Vaccinatie tegen meningokokken ACWY is aangewezen bij reizigers die tijdens het droge seizoen (van eind december tot eind juni) in de landen van de subsaharische meningitisgordel reizen, en er in nauw contact komen met de plaatselijke bevolking (bv. reizen met openbaar vervoer), of er gedurende meer dan 4 weken verblijven, of bij mensen met sikkelcelanemie of asplenie.
  - Vaccinatie tegen meningokokken ACWY wordt geëist door de autoriteiten in Saoedi-Arabië voor pelgrims naar Mekka (vanaf leeftijd van 2 jaar).
- **Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen)** [situatie op 01/02/2026].
  - De vaccins tegen meningokokken worden niet terugbetaald door het RIZIV.

- Nimenrix® (vaccin tegen meningokokken ACWY) wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a*.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR beveelt in haar advies van juli 2019 (*Advies 9485*, met discussie in *Folia oktober 2019*) het **vaccin tegen meningokokken van serogroepen A,C,W en Y** aan op de leeftijd van 15 maanden, met een bijkomende dosis op de leeftijd van 15 à 16 jaar.
- De HGR raadt systematische vaccinatie met het vaccin tegen meningokokken van serogroep B niet aan (*zie Advies HGR 9485, 2019*). De HGR stelt dat de vaccinatie "op individuele basis" te overwegen is bij kinderen van 2 maanden tot 5 jaar en bij adolescenten tussen 15 en 19 jaar. Argumenten tegen systematische vaccinatie van zuigelingen zijn de lage kosten-efficiëntie (duur vaccin en zeldzame ziekte) en het feit dat er geen groepsimmuniteit wordt opgewekt. Het vaccin wordt wel aangeraden bij risicogroepen (personen met asplenie en bepaalde andere vormen van immunodeficiëntie).
- Vaccinatie van personen met risico op meningokokkeninfectie, zie *Advies 9759, september 2023*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- **Vaccins tegen meningokokken serogroep B:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 maanden (Bexsero®) of vanaf 10 jaar oud (Trumenba®).
- **Vaccins tegen meningokokken serogroep C:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep C bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 maanden.
- **Vaccins tegen meningokokken serogroep A, C, W en Y:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groepen A, C, W en Y bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 weken (Nimenrix®) of vanaf 2 jaar oud (Menveo®).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Zeer frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Hoofdpijn, myalgie, rash, slaperigheid en prikkelbaarheid, diarree, nausea: frequent. De incidentie van koorts neemt toe wanneer bij jonge kinderen Bexsero® tegelijkertijd met andere vaccins wordt toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

- Ook bij een gevaccineerd kind moet bij vermoeden van ernstige infectie door meningokokken, onmiddellijk een antibiotische behandeling ingesteld worden.
- Ook bij een gevaccineerde persoon dient, in geval van contact met een patiënt met meningokokkeninfectie, antibioticaprofylaxe te worden overwogen. Hierover wordt best advies gevraagd bij de bevoegde diensten infectieziektebestrijding. Zie *website Vlaamse Gemeenschap*. Voor de Federatie Wallonië-Brussel, zie *website Région wallonne (AVIQ)* en *website Bruxelles Capitale*.

Toediening en posologie

- Vaccin tegen meningokokken ACWY:
  - In verband met de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: Nimenrix® vanaf de leeftijd van 6 weken; Menveo® vanaf 2 jaar.
  - Primovaccinatie bij kinderen: volgens Advies HGR: eerste dosis op de leeftijd van 13 à 15 maanden; herhalingsinenting op de leeftijd van 15 à 16 jaar: *zie Tabel 12a. in 12.1.*. Nota: enkel de eerste dosis van het vaccin wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen: zie *Tabel 12a.*
  - In kader van reizen (zie Wanda voor artsen (*Meningococcal disease*):
    - Kinderen vanaf 1 jaar en volwassenen: 1 injectie, minstens 10 dagen vóór het vertrek (in sommige gevallen van immuundepressie worden 2 doses aanbevolen.
    - Kinderen jonger dan 1 jaar:
      - Kinderen tussen de leeftijd van 6 weken en 6 maanden: 2 inentingen met een interval van 2 maanden;
      - Kinderen tussen de leeftijd van 6 maanden en 1 jaar: 1 inenting;
      - Wanneer gevaccineerd werd vóór de leeftijd van 1 jaar, moet op de leeftijd van 1 jaar een booster worden gegeven, tenminste 2 maanden na de laatste dosis;
    - Bij blijvende blootstelling wordt een herhalingsinenting aanbevolen.
  - Indien eerder een vaccin tegen meningokok serogroep C alleen werd toegediend, mag het vaccin tegen meningokokken ACWY pas na een interval van ten minste twee weken toegediend worden.
- Vaccin tegen meningokokken B (niet opgenomen in het basisvaccinatieschema).
  - In verband met de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: Bexsero® vanaf de leeftijd van 2 maanden; Trumenba® vanaf de leeftijd van 10 jaar.
  - Zuigelingen < 1 jaar (voorkeursschema van de HGR): 1ste dosis op 8 weken, 2de dosis op 16 weken, gevolgd door een herhalingsinenting op de leeftijd van 11 à 14 maanden. Wanneer tegelijkertijd toegediend met een vaccin van het basisvaccinatieschema kan preventief toediening van paracetamol overwogen worden.
  - Adolescenten (15-19 jaar) en risicogroepen: twee injecties met minstens 1 maand interval (Bexsero®) of een interval van 6 maand (Trumenba®); bij personen uit de risicogroepen is een herhalingsinenting te overwegen.

12.1.2.6. Vaccin tegen pneumokokkeninfecties

Er zijn twee soorten vaccins tegen pneumokokkeninfecties beschikbaar:
- Een niet-geconjugeerd polysacharidevaccin tegen 23 types pneumokokken (PPV23),
- Geconjugeerde polysacharidevaccins tegen 13 (PCV13), 15 (PCV15), 20 (PCV20) of 21 (PCV21) types pneumokokken.

Plaatsbepaling

- *Zie 12.1.*
- De immuunrespons op niet-geconjugeerde pneumokokkenvaccins is meestal minder dan op de geconjugeerde vaccins, met waarschijnlijk ook minder bescherming.
- Volwassenen [*zie Folia november 2022*]
  - Volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties (o.a. patiënten met immunodepressie) zijn de prioritaire doelgroep voor vaccinatie. Bij andere doelgroepen met veel

lager risico, zoals de gezonde 65-plussers, dienen de winst, de risico's en de kostprijs te worden afgewogen, maar hiervoor zijn niet altijd alle elementen beschikbaar.
    - Gegevens uit degelijke klinische studies over de bescherming van volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties en patiënten met belangrijke comorbiditeit ontbreken nog steeds voor alle pneumokokkenvaccins.
    - Bij ouderen zonder belangrijke comorbiditeit werd met PPV23, PCV13 en PCV20 in sommige studies partiële bescherming gezien tegen invasieve pneumokokkeninfecties (o.a. bacteriëmie). Met PCV13 werd ook partiële bescherming gezien tegen *community-acquired* pneumonie (CAP) voor de serotypes die in het vaccin aanwezig zijn. Voor PCV20 werd ook partiële bescherming gezien tegen pneumonie veroorzaakt door pneumokokken en tegen pneumonie van alle oorzaken.[45]
    - Er zijn geen studies met klinische eindpunten met PCV15 en PCV21.[46] PCV15 is ten opzichte van de gemeenschappelijke serotypes even immunogeen als PCV13. PCV20 is ten opzichte van de gemeenschappelijke serotypes even immunogeen als PCV13 en PPV23, behalve voor serotype 8: de immuunrespons op serotype 8 (*predominant in België in 2021*) was lager met PCV20 dan met PPV23 en behaalde nipt niet de grens van "non-inferioriteit".
    - Studies tonen aan dat PCV21 even immunogeen is als PCV20 en PPV23 voor de gemeenschappelijke serotypes.
    - Het niet-geconjugeerde vaccin PPV23 heeft geen plaats meer in het meest recente advies van de HGR (zie *HGR Advies 9842*, 2025).
- Kinderen [*zie Folia maart 2023* en Folia april 2024 en *Folia augustus 2025*]
    - De drie geconjugeerde polysacharidevaccins (PCV13, PCV15 en PCV20) zijn vergund bij zuigelingen, kinderen en adolescenten.[47] Het geconjugeerd vaccin PCV21 is vergund bij kinderen en adolescenten. In het basisvaccinatieschema wordt PCV13 gebruikt (zie *Tabel 12a.*, situatie op 15/08/2025). Het geconjugeerd vaccin PCV21 en het niet-geconjugeerd vaccin PPV23 worden bij kinderen enkel gebruikt wanneer er een verhoogd risico is van invasieve pneumokokkeninfecties. Bij kinderen met een verhoogd risico op invasieve pneumokokkeninfecties die gevaccineerd werden met PCV20 (*zie Advies HGR 9836*), is geen vaccinatie met PCV21 of PPV23 meer nodig.
    - Vaccinatie van zuigelingen en kinderen met PCV13 biedt een gedeeltelijke bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties (bv. bacteriëmie, meningitis); de bescherming tegen middenoorontsteking en pneumonie is minder zeker.[48] [49]
    - Voor PCV15, PCV20 en PCV21 ontbreken gegevens over klinische bescherming.
        - De immuunrespons van PCV15 ten opzichte van PCV13 was niet-inferieur voor de gemeenschappelijke serotypes (alhoewel globaal de immuunrespons numeriek iets lager was voor PCV15 dan PCV13) en superieur voor de twee bijkomende serotypes in PCV15.
        - De immuunrespons van PCV20 ten opzichte van PCV13 was lager voor de gemeenschappelijke serotypes en superieur voor de bijkomende subtypes. De lagere immuunrespons voor de gemeenschappelijke subtypes zou een impact kunnen hebben op de beschermingsduur. Er is voor PCV20 (schema 3+1) bij de zuigelingen één inenting meer nodig dan voor PCV13 en PCV15 (schema 2+1). De baten-risicoverhouding van PCV20 met het gangbare 2+1 schema werd door EMA als ongunstig beoordeeld (onvoldoende werkzaamheid). [*Zie Folia april 2024*]
        - De immuunrespons van PCV21 ten opzichte van PPV23 was niet-inferieur voor de gemeenschappelijke serotypes en superieur voor de bijkomende serotypes in PCV21.
- Continu opvolgen van de evolutie van de epidemiologie en de circulerende serotypes, zowel bij zuigelingen en kinderen, als bij volwassenen, is zeer belangrijk. Er is immers beschreven dat grootschalige en langdurige toepassing van deze vaccins kan leiden tot een verschuiving naar serotypes die niet in het vaccin zijn opgenomen.
- Door de evolutie van de epidemiologische situatie werd het advies van de HGR voor kinderen in april 2025 gewijzigd naar PCV20. Volgens data uit 2023, dekt PCV13 immunologisch 14% en 19% van de serotypes die leiden tot invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen onder de 2 jaar en onder de 16 jaar respectievelijk. PCV20 dekt immunologisch 59% van de invasieve serotypes voor beide

leeftijdscategorieën (*ref: NRC 2023*) (*zie advies HGR 9836, 2025*).

- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/08/2026]
  - Prevenar 20® (PCV20, tevoren Apexxnar®) wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald bij volwassenen uit een aantal risicogroepen (klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit). De vermelding "derdebetalersregeling van toepassing" op het voorschrift volstaat om terugbetaling te verkrijgen.
  - Capvaxive® (PCV21) wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald bij volwassenen ouder dan 65 jaar uit een aantal risicogroepen (klik op ‣b ter hoogte van de specialiteit). De vermelding "derdebetalersregeling van toepassing" op het voorschrift volstaat om terugbetaling te verkrijgen, zie *Nieuwigheden geneesmiddelen augustus 2026*.
  - De andere vaccins tegen pneumokokken worden niet terugbetaald.
  - Prevenar 13® (PCV13) wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a*.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Volwassenen
  - *HGR Advies 9842, december 2025*
  - Vaccinatie tegen pneumokokken met PCV20 of PCV21 wordt aanbevolen bij:
    - Volwassenen tussen 18 en 64 jaar met risicofactoren:
      - patiënten met immuundepressie (primaire immunodeficiëntie, HIV, hematopoëtische maligniteiten, actieve chemo- of radiotherapie, immunosuppressiva, anatomische of functionele asplenie, sikkelcelanemie, hemoglobinopathie)
      - patiënten met anatomische risicofactoren (cochleair implantaat, lekkage van hersenvocht)
      - patiënten met comorbiditeiten: chronische hart-, long-, lever- of nieraandoeningen, rokers en alcoholici, chronische neurologische aandoeningen met risico op aspiratiepneumonie, neuromusculaire aandoeningen, epileptische aandoeningen, diabetes
      - daklozen en lassers
    - Alle volwassenen vanaf 65 jaar, onafhankelijk van risicofactoren.
  - Het niet-geconjugeerde vaccin PPV23 heeft geen plaats meer in het meest recente advies van de HGR (zie).
- Kinderen
  - Vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties is opgenomen in het basisvaccinatieschema. Bij zuigelingen en kinderen wordt in beide gemeenschappen PCV13 gebruikt: *zie Tabel 12a. in 12.1.*.
  - Volgend op de indicatie-uitbreiding van PCV20 naar kinderen en adolescenten, en omwille van de epidemiologische evolutie, beveelt de HGR aan om PCV20 te gebruiken voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokken (*zie Advies HGR 9836, 2025*). Preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen zijn voor de HGR het belangrijkste doel van de basisvaccinatie. Uit gegevens uit 2023 blijkt dat PCV20 een bredere dekking biedt van serotypes bij kinderen en adolescenten ten opzichte van PCV13 (*zie Folia augustus 2025*).
  - Op dit ogenblik wordt voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen PCV13 gebruikt (situatie op 15/05/2025).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-geconjugeerd pneumokokkenvaccin (PPV23): actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in het vaccin, bij personen vanaf de leeftijd van 2 jaar met een verhoogd risico van pneumokokkeninfectie.
- Geconjugeerde pneumokokkenvaccins (PCV13, PCV15, PCV20): actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in de vaccins, bij zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 weken, kinderen, adolescenten en volwassenen.
- Geconjugeerd pneumokokkenvaccin (PCV21): actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes

aanwezig in het vaccin bij volwassenen en bij kinderen vanaf 2 jaar die eerder een primair pediatrisch pneumokokkenvaccinatieschema hebben voltooid.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Spier- of gewrichtspijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor het vaccin tegen pneumokokken bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Vaccinatie wordt door de HGR aanbevolen bij volwassenen vanaf 65 jaar, zelfs als ze in goede gezondheid zijn. Terugbetaling is enkel voorzien voor volwassenen van 65 tot 80 jaar met comorbiditeit.
- Bij gezonde 65-plussers, dienen de winst, de risico's en de kosten te worden afgewogen, maar hiervoor zijn niet alle elementen beschikbaar.
- Boven de leeftijd van 85 jaar zijn geen gegevens over de werkzaamheid beschikbaar.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- Gezien de ernst van pneumokokkeninfecties, vooral bij patiënten met splenectomie en bij ouderen, moet elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, onmiddellijk worden behandeld met antibiotica. Dit geldt ook voor gevaccineerde patiënten, gezien de bescherming door de vaccins onvolledig is, en niet alle serotypes aanwezig zijn in de vaccins..

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- **Volwassenen** (Advies HGR, zie *rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad"* voor details over de doelgroepen)
  - Primovaccinatie
    - Voorkeursschema bij volwassen < 50 jaar, met risicofactoren: 1 dosis PCV20.
    - Voorkeursschema bij volwassenen tussen 50 en 64 jaar, met risicofactoren: 1 dosis PCV20 of PCV21.
    - Voorkeursschema bij volwassenen tussen 65 en 84 jaar: 1 dosis PCV20 of PCV21.
    - Bij volwassenen ⩾ 85 jaar wordt de voorkeur gegeven aan PCV21.
  - Herhalingsinentingen:

- Na vaccinatie met PCV20 of PCV21 is geen herhalingsinenting nodig.
- Bij personen die in het verleden enkel met PCV13, PCV15 of PPV23 werden gevaccineerd, is een éénmalige dosis PCV20 of PCV21 aanbevolen, minstens 1 jaar na de laatste dosis PCV13, PCV15 of PPV23.
- Bij personen die in het verleden zowel met PCV13 of PCV15, als ook met PPV23 werden gevaccineerd, kan een éénmalige dosis PCV20 of PCV21 overwogen worden, minstens 5 jaar na de laatste dosis PPV23.

- **Kinderen:**
  - **Kinderen zonder verhoogd risico:**
    - **Basisvaccinatie (situatie op 01/05/2025):**
      - Zuigelingen: PCV13 met 3 dosissen (2+1), op de leeftijd van 8 weken, 16 weken en 12 maanden (*zie ook Tabel 12a in 12.1.*).
      - Prematuren (< 37 weken): PCV13 4 dosissen (3+1), op de leeftijd van 8 weken, 12 weken, 16 weken en 12 maanden.
    - **Advies HGR:** PCV20 met 4 dosissen (3+1), op de leeftijd van 8, 16 en 24 weken en op de leeftijd van 13 à 15 maanden.
  - **Kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties**
    - **Basisvaccinatie (situatie op 01/05/2025):** onderscheid tussen kinderen met "hoog risico" (kinderen met immuundepressie, met anatomische of functionele asplenie, met lekkage van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat) en kinderen met "matig verhoogd risico" (bv. kinderen met chronische hart-, long-, nier- of leveraandoeningen):
      - Kinderen met verhoogd risico van 2 tot 12 maanden oud: het basisvaccinatieschema (PCV13) + herhalingsinenting met PCV13 minstens 8 weken na de leeftijd van 1 jaar (enkel bij de kinderen met "hoog risico") + 1 dosis PPV23 na de leeftijd van 2 jaar.
      - Kinderen met verhoogd risico ouder dan 1 jaar: specifieke schema's worden voorgesteld, in functie van eerdere vaccinaties tegen pneumokokken en in functie van "hoog risico" of "matig verhoogd risico".
      - Een herhalingsinenting met PPV23 om de 5 jaar wordt aanbevolen bij de kinderen met "hoog risico".
    - **Advies HGR:** PCV20 met 4 dosissen (3+1), op de leeftijd van 8, 16 en 24 weken en op de leeftijd van 13 à 15 maanden.

12.1.2.7. Vaccin tegen tuberculose (BCG)

Vaccin met levende, verzwakte bacteriën.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- De indicaties voor BCG-vaccinatie in België zijn zeer beperkt. BCG-vaccinatie geeft bij pasgeborenen en kinderen een bescherming van 50-70% tegen de ontwikkeling van alle vormen van tuberculose en 75-90% tegen meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose, gedurende 10 jaar. Het vaccin biedt geen of zeer beperkte bescherming bij volwassenen.[50 51 52]
- De bacteriën in het vaccin zijn niet overdraagbaar.
- Reizen: Er is geen indicatie voor BCG-vaccinatie voor de gewone reiziger. Vaccinatie is te overwegen bij kinderen jonger dan 5 jaar die voor een langere tijd naar een hoogendemische regio reizen, bv. wanneer een kind van immigranten langdurig of frequent naar het land van herkomst gaat [zie Wanda voor artsen *(Tuberculosis)* en *Folia de mai 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 8821, 2013.* Vaccinatie kan overwogen worden bij:
  - Jonge kinderen en ontwikkelingswerkers (vooral indien werkzaam in de gezondheidssector), die

langdurig of frequent verblijven in landen met een hoge tuberculoseprevalentie, en daar in nauw contact komen met de lokale bevolking (bv in het kader van familiebezoek of migratie).
    - Personeel in verzorgingsinstellingen waar regelmatig longtuberculose patiënten met multiresistente tuberkelbacillen worden verpleegd.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen tuberculose.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*);
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*)
- Acute of chronische infecties, ook tuberculeuze infecties.
- Slechte algemene toestand.

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Veralgemeende infectie en osteomyelitis (zeldzaam).
- Huidulcera met trage evolutie en etterige lymfadenitis (zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
    - Levende vaccins worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
    - Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor…) werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden (*zie Advies HGR 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*). Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- **Borstvoeding:**
    - Er zijn onvoldoende gegevens om een risico-inschatting te maken.
    - Er zijn onvoldoende gegevens om een risico-inschatting te maken.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- Bij een gevaccineerde persoon heeft de tuberculinetest een veel geringere diagnostische waarde en het vals gevoel van veiligheid kan de diagnose van tuberculose vertragen.
- In geval van geplande immunosuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren

minstens 4 weken voor de start van de immunosuppressieve behandeling [zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen" en *Folia maart 2021*].

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De toediening gebeurt strikt intradermaal.
- Eénmalige toediening.
- Op dit ogenblik is het BCG-vaccin niet beschikbaar in België. Een apotheker in het bezit van een voorschrift op naam en een artsenverklaring, kan het invoeren [*zie Inl.2.11.15.*].

12.1.2.8. Vaccin tegen buiktyfus

Er is in België één type vaccin beschikbaar: het injecteerbare vaccin met een capsulair polysacharide.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Bescherming is aanwezig vanaf 14 dagen na de vaccinatie, en duurt ongeveer 3 jaar [*Wanda voor artsen: Thyphoid fever vaccination*].
- De bescherming is niet volledig (60-70%). Algemene hygiënische maatregelen zijn dan ook uiterst belangrijk [*Wanda voor artsen: Thyphoid fever vaccination*].
- Reizen: vaccinatie wordt aanbevolen bij reizen langer dan 3 weken naar het Indisch subcontinent (India, Pakistan, Bangladesh, Népal) en voor reizigers die naar hun land van herkomst reizen, in Azië en Afrika, vooral als ze in slechte hygiënische omstandigheden verblijven [zie Wanda voor artsen: *Typhoid fever* en *Typhoid fever vaccination* en *Folia mei 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR geeft op dit ogenblik geen advies over vaccinatie tegen buiktyfus (situatie op 01/02/2026).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen buiktyfus veroorzaakt door *Salmonella typhi*, vanaf de leeftijd van 2 jaar.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, artralgieën, myalgieën en huidreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap (injecteerbaar vaccin):** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding (injecteerbaar vaccin):** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar: één injectie, minstens 14 dagen vóór vertrek.

12.1.2.9. Vaccin tegen cholera

Vaccin met geïnactiveerde *Vibrio cholerae* serogroep O1 bacteriën en het recombinante choleratoxinesubunit B.
Het vaccin tegen cholera is niet meer gecommercialiseerd. Het vaccin kan ingevoerd worden vanuit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Dit oraal toe te dienen vaccin biedt bescherming tegen *Vibrio cholerae* serogroep O1, maar de bescherming is slechts gedeeltelijk en tijdelijk; het vaccin beschermt niet tegen *Vibrio cholerae* serogroep O139 of andere Vibrio-species.[53] De Wereldgezondheidsorganisatie ziet een plaats voor choleravaccinatie in gebieden endemisch voor cholera, tijdens humanitaire crises met risico van cholera en tijdens cholera-uitbraken, maar steeds in combinatie met andere preventieve maatregelen en controlestrategieën [*WHO position paper, 2017*].
- Reizen: vaccinatie tegen cholera is niet aangewezen voor de gewone reiziger [*zie Folia mei 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR geeft op dit ogenblik geen advies over vaccinatie tegen cholera (situatie op 01/02/2026).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen ziekte door *Vibrio cholerae* serogroup O1 bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1.* > *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Acute gastro-intestinale aandoening.

Ongewenste effecten

- Frequent: pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie, koorts
- Vooral milde gastro-intestinale klachten (abdominale pijn, krampen, nausea, diarree).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- Verminderde doeltreffendheid van het vaccin bij associëren met chloroquine.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

12.1.3. Gecombineerde vaccins

12.1.3.1. Vaccin tegen mazelen, bof en rubella

Gecombineerd vaccin met levende verzwakte virussen.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen mazelen, *zie 12.1.1.2.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen bof, *zie 12.1.1.3.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen rubella, *zie 12.1.1.4.*.
- Omdat de monovalente vaccins niet meer beschikbaar zijn, wordt het gecombineerd vaccin toegediend op alle leeftijden wanneer vaccinatie tegen mazelen, bof of rubella aangewezen is.
- Zuigelingen en kinderen: vaccinatie tegen bof-mazelen-rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema: *zie Tabel 12a*.
- Volwassenen:
  - Personen geboren na 1970 die als kind geen of slechts 1 inenting kregen: vaccinatie tegen bof-mazelen-rubella wordt door de HGR aanbevolen [*zie Advies HGR 9111, 2013*].
  - Personen geboren vóór 1970: deze personen worden als immuun beschouwd omdat deze aandoeningen vóór 1970 endemisch waren in België.
  - Vrouwen met zwangerschapswens, *zie 12.1.1.4.*.
- De virussen in het vaccin zijn niet overdraagbaar. Wel wordt door de HGR aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag (door de mazelen-component) vertoont *zie Advies HGR 9158, 2019)*.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026]
  - De vaccins tegen bof-mazelen-rubella worden terugbetaald door het RIZIV (categorie b).
  - M.M.R. VaxPro® wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*
  - M.M.R. VaxPro® wordt ook gratis aangeboden door de gemeenschappen bij bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b.*

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella is opgenomen in het (*basisvaccinatieschema*).
- *Zie ook 12.1.2.* en *12.1.3.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen mazelen, bof en rubella bij kinderen vanaf 12 maanden (uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 9 maanden).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*);
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*).
- Niet-behandelde actieve tuberculose (risico van exacerbatie).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Exantheem en/of gewrichtspijn na 5 à 10 dagen.
- Adenopathie (zeldzaam).
- Ontsteking parotisklieren.
- Trombocytopenie en purpura: zeer zeldzaam.
- Zwakker uitvallen of zelfs negativeren van tuberculinetest tot zes weken na de inenting.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - Wanneer de moeder geen of onvoldoende antistoffen tegen rubella heeft, kan zij gevaccineerd worden met het vaccin tegen bof-mazelen-rubella tijdens de periode van borstvoeding (ook dadelijk na de bevalling). Heel zelden zijn milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubellavaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op hetzelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- Attent zijn op het feit dat koorts laattijdig kan optreden.
- In geval van geplande immunosuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immunosuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen"* en *Folia maart 2021*].

Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Primovaccinatie van kinderen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- Wanneer een kind vóór de aanbevolen leeftijd van 12 maanden "voorlopig" gevaccineerd wordt, bv. in het kader van een reis, geldt dit niet als basisvaccinatie. Het kind moet op de leeftijd van 12 maanden een

definitieve inenting krijgen (minstens 1 maand na de "voorlopige" inenting) en daarna het gewone vaccinatieschema volgen.
- Wanneer jongeren < 18 jaar geen basisvaccinatie hebben gekregen: 2 doses met een interval van minstens 4 weken; wanneer in het verleden reeds één dosis werd gegeven, volstaat één bijkomende dosis.
- Indien vaccinatie van een volwassene aangewezen is (bv. bij volwassenen die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet tegen gevaccineerd werden): 2 doses met een interval van minstens 4 weken; wanneer in het verleden reeds één dosis werd gegeven, volstaat één bijkomende dosis.

12.1.3.2. Vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella

Gecombineerd vaccin met levende verzwakte virussen.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen mazelen, *zie 12.1.1.2.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen bof, *zie 12.1.1.3.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen rubella, *zie 12.1.1.4.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen varicella (windpokken), *12.1.1.9.1.*.
- De indicaties van dit gecombineerde vaccin zijn beperkt om volgende redenen:
  - Varicella is voor het overgrote deel van de kinderen een onschuldige zelflimiterende infectie. Bijgevolg zit vaccinatie tegen varicella niet in de basisvaccinatiekalender. De HGR raadt systematische vaccinatie van kinderen niet aan. De HGR beveelt vaccinatie wel aan bij bepaalde risicogroepen van kinderen, adolescenten en volwassenen (zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad" in *12.1.1.9.*).
  - Daarenboven is er met het gecombineerde vaccin een hoger risico van lokale reacties en van koortsconvulsies dan met het vaccin tegen mazelen-bof-rubella en het vaccin tegen varicella (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*).
  - Voor optimale bescherming tegen varicella zijn twee doses noodzakelijk met een interval van 4 à 6 weken. Bij toediening van twee doses van het gecombineerde vaccin bof-mazelen-rubella-varicella met dit interval is er op korte tijd tweemaal blootstelling aan de bof-mazelen-rubella-componenten, wat onnodig is.
- De virussen in het vaccin zijn niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag (door de mazelen- en varicella-component) vertoont *zie Advies HGR 9158, 2019)*.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *12.1.1.2.*, *12.1.1.3.*, *12.1.1.4.* en *12.1.1.9.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen mazelen, bof, rubella en varicella bij kinderen vanaf 12 maanden (uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 9 maanden).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).
- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *12.1.*).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Lokale reacties op de injectieplaats: frequenter dan met het vaccin tegen mazelen-bof-rubella en het vaccin tegen varicella.
- Hoger risico van koortsconvulsies na toediening van de eerste dosis van het gecombineerde vaccin bij kinderen van 12 maand tot 12 jaar ten opzichte van gelijktijdige toediening op verschillende plaatsen van het vaccin tegen bof-mazelen-rubella en het vaccin tegen varicella.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - De beperkte gegevens wijzen niet op negatieve gevolgen bij de zuigeling wanneer de moeder werd gevaccineerd tijdens de periode van borstvoeding. Heel zelden zijn met het vaccin bof-mazelen-rubella milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubella-varicella-vaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op hetzelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.
- In geval van geplande immunosuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immunosuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen"* en Folia maart 20211].

12.1.3.3. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid) en *Bordetella pertussis*-antigenen (gereduceerde hoeveelheid).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, *zie 12.1.2.3.*.
- De afzonderlijke vaccins en het vaccin tegen difterie-tetanus zijn niet meer beschikbaar in België. Daarom wordt dit gecombineerd vaccin bij alle personen > 13 jaar toegediend wanneer vaccinatie tegen difterie,

tetanus of kinkhoest nodig is.

- Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen tetanus, difterie en kinkhoest vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen. Bij adolescenten > 13 jaar en bij volwassenen worden vaccins gebruikt met een gereduceerde hoeveelheid antigenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Dit omdat het toedienen van hoge doses aan personen die al immuniteit vertonen, sterke immunologische reacties kan uitlokken. Zie Adviezen HGR *8814 (2017)*, *8807 (2013)* en *9110 (2014)*. **Het hier besproken vaccin bevat de hoeveelheid antigenen aangepast voor gebruik bij adolescenten > 13 jaar en volwassenen.**
- *Zie Tabel 12c.* i.v.m. de vaccinatie tegen tetanus bij wonden.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026].
  - Boostrix® wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald door het RIZIV (categorie b, klik op ▸b ter hoogte van de specialiteit).
  - Boostrix® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*
  - Boostrix® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen bij bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b.*

Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus en kinkhoest.
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 4 jaar, maar zie rubriek "Plaatsbepaling").
  - Primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie bij adolescenten en volwassenen.
- Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor de vaccins tegen difterie, tetanus en kinkhoest bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Een herhaalvaccin om de 10 jaar tegen tetanus en difterie wordt aanbevolen voor oudere patiënten. Het trivalente vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen kan hiervoor gebruikt worden.
- De immunologische werkzaamheid van vaccinatie tegen kinkhoest na de leeftijd van 65 jaar is aangetoond, maar de duur van de bescherming is korter dan voor difterie en tetanus.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

12.1.3.4. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), *Bordetella pertussis*-antigenen (gereduceerde hoeveelheid) en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, *zie 12.1.2.3.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, *zie 12.1.2.3.*.
- Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen tetanus, difterie en kinkhoest vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen. Bij adolescenten > 13 jaar en bij volwassenen worden vaccins gebruikt met een gereduceerde hoeveelheid antigenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Dit omdat het toedienen van hoge doses aan personen die al immuniteit vertonen, sterke immunologische reacties kan uitlokken. Zie Adviezen HGR *8814 (2017)*, *8807 (2013)* en *9110 (2014)*. **Het hier besproken vaccin bevat de hoeveelheid antigenen aangepast voor gebruik bij adolescenten > 13 jaar en volwassenen.**
- De afzonderlijke vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest, en het vaccin tegen difterie-tetanus zijn niet meer beschikbaar in België.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest en polio:
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 3 jaar, maar zie rubriek "Plaatsbepaling").
  - Primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie bij adolescenten en volwassenen.
- Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.

- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Oudere patiënten

- Voor de vaccins tegen difterie, tetanus en kinkhoest bestaat een advies van de HGR over de doelgroepen die preferentieel gevaccineerd worden. Daarom neemt het Formularium Ouderenzorg geen positie in met betrekking tot vaccins bij oudere patiënten en krijgt geen enkel vaccin in het Repertorium het symbool '80+'.
- Een herhaalvaccin om de 10 jaar tegen tetanus en difterie wordt aanbevolen voor oudere patiënten. Het trivalente vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen kan hiervoor gebruikt worden.
- De immunologische werkzaamheid van vaccinatie tegen kinkhoest na de leeftijd van 65 jaar is aangetoond, maar de duur van de bescherming is korter dan voor difterie en tetanus.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

12.1.3.5. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (zuigelingen en kinderen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, *zie 12.1.2.3.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, *zie 12.1.2.3.*.
- Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen tetanus, difterie en kinkhoest vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen. Bij adolescenten > 13 jaar en bij volwassenen worden vaccins gebruikt met een gereduceerde hoeveelheid antigenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Dit omdat het toedienen van hoge doses aan personen die al immuniteit vertonen, sterke immunologische reacties kan uitlokken. Zie Adviezen HGR *8814 (2017)*, *8807 (2013)* en *9110 (2014)*. **Het hier besproken vaccin bevat de hoeveelheid antigenen aangepast voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar.**
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026].
  - Infanrix-IPV® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*

Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.1.1.*, *12.1.2.1.*, *12.1.2.2.* en *12.1.2.3.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest en polio:
  - Primovaccinatie van zuigelingen.
  - Herhalingsinenting van kinderen jonger dan 13 jaar.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [*zie Folia juli 2012*].

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

12.1.3.6. Vaccin tegen difterie-tetanus-polio (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid) en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, *zie 12.1.2.3.*.
- Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen tetanus, difterie en kinkhoest vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen. Bij adolescenten > 13 jaar en bij volwassenen worden vaccins gebruikt met een gereduceerde hoeveelheid antigenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Dit omdat het toedienen van hoge doses aan personen die al immuniteit vertonen, sterke immunologische reacties kan uitlokken. Zie Adviezen HGR *8814 (2017)*, *8807 (2013)* en *9110 (2014*. **Het hier besproken vaccin bevat de hoeveelheid antigenen aangepast voor gebruik bij adolescenten > 13 jaar en volwassenen.**

Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.1.1.*, *12.1.2.1.* en *12.1.2.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus en polio:
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 6 jaar, maar zie rubriek "Plaatsbepaling").

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

12.1.3.7. Hexavalent vaccin (zuigelingen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen, een capsulaire polysacharide van *Haemophilus influenzae type b* (Hib) geconjugeerd aan een eiwit, antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes, en biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, *zie 12.1.2.3.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, *zie 12.1.2.3.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen Hib, *zie 12.1.2.4.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis B, *zie 12.1.1.7.*.
- Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen tetanus, difterie en kinkhoest vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen. Bij adolescenten > 13 jaar en bij volwassenen worden vaccins gebruikt met een gereduceerde hoeveelheid antigenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Dit omdat het toedienen van hoge doses aan personen die al immuniteit vertonen, sterke immunologische reacties kan uitlokken. Zie Adviezen HGR *8814 (2017)*, *8807 (2013)* en *9110 (2014)*. **Het hier besproken vaccin bevat de hoeveelheid antigenen aangepast voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar.**
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/02/2026].
  - Hexyon® wordt gratis aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*
  - Vaxelis® wordt gratis aangeboden door de Federatie Wallonië-Brussel in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*

Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.2.1., 12.1.2.2., 12.1.2.3., 12.1.2.4., 12.1.1.1. en 12.1.1.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest, hepatitis B, polio en invasieve infecties door Hib:
  - Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

12.1.3.8. Gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd hepatitis A-virus en biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).
De pediatrische vorm van het gecombineerd vaccin is niet meer gecommercialiseerd sinds juli 2025.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis A, *zie 12.1.1.6.*.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis B, *zie 12.1.1.7.*.
- Dit vaccin heeft zin bij personen met risico van blootstelling aan zowel hepatitis A- als hepatitis B-virus (o.a. bepaalde beroepsgroepen, sommige reizigers).
- Dit gecombineerd vaccin is niet geschikt voor vaccinatie na contact met een hepatitis A-patiënt (*post exposure profylaxe*): het bevat een te lage dosis hepatitis A-antigeen.
- Terugbetaling (situatie op 01/02/2026):
  - Het vaccin wordt door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's terugbetaald voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico [*zie www.fedris.be*; zoekterm: "terugbetaling van vaccins"].
  - Het vaccin wordt niet terugbetaald door het RIZIV.
- Reizen: wanneer bescherming tegen zowel hepatitis A als hepatitis B aangewezen is. Bij gebruik van het gecombineerde vaccin zijn er vóór vertrek minstens 2 doses nodig, omdat dit vaccin slechts de helft hepatitis A-antigeen bevat [*zie 12.1.1.6.*, *12.1.1.7.*, Wanda voor artsen (*Hepatitis A* en *Hepatitis B*), en *Folia mei 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.1.6.* en *12.1.1.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van hepatitis A en hepatitis B bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar (Twinrix Adult®) en van kinderen en adolescenten van 1 tot en met 15 jaar oud (Twinrix Paediatric®).

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie 12.1. > rubriek "Bijzondere voorzorgen"* > Allergie en vaccinaties).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

Interacties

- *Zie 12.1.* voor informatie over het interval tussen toediening van verschillende vaccins en over vaccinatie na toediening van immunoglobulinen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.* voor informatie over de correcte bewaring, over allergie en vaccinaties en over immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie.

Toediening en posologie

- Volwassenen en kinderen: schema 0-1-6 maanden, d.w.z. twee injecties met een interval van één maand, gevolgd door een derde dosis na 6 maanden.
- In kader van reizen: voor optimale bescherming zeker twee doses vóór vertrek.
- Bij kinderen van 1 tot en met 15 jaar wordt de pediatrische vorm gebruikt. De pediatrische vorm (0,5 ml) van het gecombineerd vaccin is niet meer gecommercialiseerd sinds juli 2025. Als alternatief zijn er aparte pediatrische vaccins beschikbaar tegen hepatitis A en hepatitis B.
- Het gecombineerde vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt bij voorkeur intramusculair toegediend. Subcutane toediening is te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge ⩾ 23 of diameter ⩽ 0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

12.1.3.9. Diverse antibacteriële vaccins

Het gebruik van deze producten is niet gebaseerd op klinische studies van goede kwaliteit.

12.2. Immunoglobulinen

Deze bereidingen uit humaan plasma bestaan vooral uit IgG-immunoglobulinen die de meest reactieve antilichamen zijn; ook geringe hoeveelheden IgA, IgM en andere plasmaproteïnen zijn aanwezig.
De *polyvalente humane immunoglobulinen*, ook standaardimmunoglobulinen genoemd, bevatten wisselende hoeveelheden antivirale en antibacteriële antilichamen, evenals antitoxines tegen tetanus en difterie.
De *specifieke humane immunoglobulinen*, ook hyperimmune immunoglobulinen genoemd, worden bereid uit plasma van patiënten in een convalescentieperiode of die onlangs immuun geworden zijn door inenting.

12.2.1. Polyvalente immunoglobulinen

Door een tekort aan plasma zijn de immunoglobulinen slechts beperkt beschikbaar. Het FAGG geeft aanbevelingen om de gevolgen van dit tekort te beperken: zie *Goed om te weten mei 2019*, *FAGG aanbevelingen* (21/12/2021) en *Folia mei 2022*.

Plaatsbepaling

- Het beschermend effect van immunoglobulinen houdt slechts enkele maanden aan, soms slechts enkele

weken.[54]

- Voor hepatitis A *post exposure profylaxe* zijn vaccinatie en de toediening van immunoglobulinen mogelijk.[55] Gezien specifieke hepatitis A immunoglobulinen niet meer beschikbaar zijn in België, wordt alleen vaccinatie (*zie 12.1.1.6.*) aanbevolen (zie *Wanda voor artsen*, *Aanbevelingen in Brussel en Wallonië*, *Aanbevelingen in Vlaanderen*, *HGR advies 8815*). Bij bestaand leverlijden is er een hoger risico op een fulminante hepatitis A en is toediening van specifieke immunoglobulinen volgens sommige richtlijnen (zie *aanbevelingen in Vlaanderen*) aangewezen[55] ; deze immunoglobulinen moeten echter ingevoerd worden uit het buitenland [*zie Inl.2.11.15.*].

Indicaties (synthese van de SKP)

De SKP's dienen geraadpleegd te worden voor de specifieke indicaties van elke specialiteit. De voornaamste indicaties zijn:

- Agammaglobulinemieën en ernstige hypogammaglobulinemieën.
- Idiopathische trombocytopenische purpura.
- Syndroom van Guillain-Barré en ziekte van Kawasaki.
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP).
- Multifocale motore neuropathie (MMM).
- Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen voor gevoelige volwassenen, kinderen en adolescenten bij wie actieve immunisatie gecontra-indiceerd is of niet wordt aanbevolen.

Contra-indicaties

- IgA-deficiëntie met aanwezigheid van anti-IgA-antilichamen.

Ongewenste effecten

- Pijn op de injectieplaats.
- Anafylactische reacties, vooral bij patiënten met immunodeficiëntie: zelden.

Interacties

- Wanneer in de laatste drie maanden immunoglobulinen toegediend werden, kan de vaccinatie met levende vaccins minder doeltreffend zijn, en kan het wenselijk zijn de vaccinatie uit te stellen.

Toediening en posologie

- De dosering van immunoglobulinen wordt aangepast naargelang de antilichaamtiter van de patiënt, de indicatie en het lichaamsgewicht.

12.2.2. Specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B

Plaatsbepaling

- De specialiteiten die beschikbaar zijn in België hebben in de SKP als enige indicatie de preventie van herinfectie in het kader van levertransplantatie door hepatitis B-geïnduceerd leverfalen.
- De twee hierna vermelde indicaties komen vaker voor maar staan niet als indicatie in de SKP van de beschikbare immunoglobulinen. Bij deze indicaties is het noodzakelijk ze in te voeren uit het buitenland [*zie Inl.2.11.15.*]. Bepaalde specialiteiten uit het buitenland zijn wel vergund voor deze indicaties.
    - Contact met het HBs-antigeen bij een niet-gevaccineerde persoon (o.a. **prikaccidenten**): specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B moeten zo vlug mogelijk (binnen 48 uur, en best binnen 24 uur) intramusculair toegediend worden. Een toediening van deze immunoglobulinen wordt door de HGR niet aanbevolen vanaf meer dan 7 dagen na het contact gezien de doeltreffendheid ervan na deze termijn onbekend is (*HGR Advies 8429*). Vaccinatie tegen hepatitis B moet dezelfde dag (in de andere schouder) opgestart worden (*HGR Advies 8429*). De noodzaak om specifieke hepatitis B-immunoglobulinen toe te dienen na prikaccident hangt af van de vaccinatiestatus van het slachtoffer

en van de HBs-antigeen status van de bronpatiënt (*HGR Advies 8429*).

- Pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder: toediening aan de pasgeborenen van specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B binnen de 12 uur na de geboorte, samen met het vaccin tegen hepatitis B (op een andere plaats) voorkomt moeder-kind transmissie (*zie 12.1.1.7.*).[56] Voor de indicatie bij pasgeborenen is er mogelijkheid van terugbetaling van de ingevoerde specialiteit onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hepacaf®: Preventie van herinfectie van levertransplant door hepatitis B bij HBsAg-positieve patiënten (aanvullende therapie bij levertransplantatie).
- Zutectra®: Preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus bij HBsAg-negatieve en HBV-DNA-negatieve volwassen patiënten ten minste één week na levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen.

Contra-indicaties

- IgA-deficiëntie met aanwezigheid van anti-IgA-antilichamen.

Ongewenste effecten

- Soms rillingen, koorts, hoofdpijn, braken, allergische reacties, nausea, artralgie en lichte rugpijn.
- Zelden plotse bloeddrukdaling en anafylactische shock, zelfs indien geen overgevoeligheid bij een vorige toediening.

Interacties

- Beïnvloeding van serologische tests.

Zwangerschap en borstvoeding

- De toediening van immunoglobulinen tijdens een zwangerschap is veilig.
- De toediening van immunoglobulinen tijdens de borstvoeding is waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- Voor vaccinatie bij orgaantransplantatie: zie *Advies HGR 9158* en de SKP.

12.2.3. Specifieke immunoglobulinen tegen rabiës

Menselijke anti-rabiës immunoglobulinen (MARIG) zijn in België alleen beschikbaar via het Instituut voor Tropische geneeskunde (ITG). Het ITG is telefonisch bereikbaar voor overleg: klik *hier* voor contactgegevens tijdens en buiten de kantooruren. Voor meer informatie: zie *Wanda voor artsen* en *Folia november 2017*].
In verband met het vaccin tegen rabiës, *zie 12.1.1.8.*

12.2.4. Specifieke immunoglobulinen tegen tetanus

Plaatsbepaling

- De Hoge Gezondheidsraad beveelt deze immunoglobulinen aan in geval van een wonde met risico van tetanus bij niet-immune personen of bij twijfel over de immuniteit (*HGR advies 8819*); actieve immunisatie met tetanusanatoxine wordt tegelijkertijd gestart (*zie Tabel 12c. in 12.1.2.1.*).
- Bij bewezen tetanus neutraliseren deze immunoglobulinen het tetanustoxine, wat de duur en de ernst van de ziekte vermindert.[57]
- Er is geen specialiteit op basis van specifieke immunoglobulinen tegen tetanus meer beschikbaar in België. Ze kan ingevoerd worden vanuit het buitenland door een apotheker op basis van een voorschrift op naam en een artsenverklaring [*zie Inl.2.11.15.*]. Antitetanus-immunoglobulinen zijn ook beschikbaar in de spoedopnamediensten van de ziekenhuizen.

Ongewenste effecten

- Zelden allergische reacties (incl. hypotensie, dyspneu, huidreacties, anafylactische shock).
- Rillingen, koorts, hoofdpijn, malaise, misselijkheid, braken, artralgie, matige rugpijn.
- Cardiovasculaire reacties, vooral als het per ongeluk intravasculair toegediend wordt.
- Reacties op injectieplaats (pijn, gevoeligheid en zwelling).

12.2.5. Specifieke immunoglobulinen tegen cytomegalovirus (CMV)

Indicaties (synthese van de SKP)

- Profylaxe van klinische manifestaties van cytomegalovirusinfectie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan, vooral bij ontvangers van een transplantaat.

Contra-indicaties

- IgA-deficiëntie met aanwezigheid van anti-IgA-antilichamen.

Ongewenste effecten

- De volgende ongewenste effecten werden in afnemende frequentie gezien bij humane normale immunoglobulinen:
  - Koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn.
  - Reversibele hemolytische reacties; in het bijzonder bij patiënten met bloedgroep A, B en AB en (zelden) hemolytische anemie waarbij transfusie nodig is.
  - (Zelden) een plotselinge bloeddrukdaling en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, ook als de patiënt bij een vorige toediening geen blijk heeft gegeven van overgevoeligheid.
  - (Zelden) tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus - frequentie niet bekend).
  - (Zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepveneuze trombose.
  - Gevallen van reversibele aseptische meningitis.
  - Gevallen van een verhoogd creatininegehalte in serum en/of het optreden van acuut nierfalen.
  - Gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging.

Interacties

- Gelijktijdig gebruik van lisdiuretica moet vermeden worden in het kader van een verhoogd risico op nierfalen door verschillende factoren zoals eletrolytstoornissen en onvoldoende hydratie.
- Interferentie met serologische tests.

Zwangerschap en borstvoeding

- De toediening van immunoglobulinen tijdens een zwangerschap is veilig.
- De toediening van immunoglobulinen tijdens de borstvoeding is waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- Voor vaccinatie bij orgaantransplantatie: zie *Advies HGR 9158* en de SKP.

12.2.6. Anti-D immunoglobulinen

Anti-D immunoglobulinen zijn specifieke antilichamen gericht tegen rhesus(D)-antigeen van humane erytrocyten. Ze worden bekomen uit het plasma van rhesus-negatieve immune donoren.

Plaatsbepaling

- Anti-D immunoglobulinen worden gegeven ter preventie van de vorming van antirhesus-antilichamen bij

rhesus-negatieve vrouwen met een rhesus-positief kind. Het doel is om bij een latere zwangerschap met een rhesus-positief kind, het kind te beschermen tegen hemolytische anemie en de complicaties ervan; deze preventieve toediening beschermt praktisch volledig.[58]
- Anti-D immunoglobulinen hebben ook een indicatie bij niet-zwangere rhesus-negatieve vrouwen die nog zwanger kunnen worden en per vergissing een rhesus-positieve bloedtransfusie gekregen hebben.[59]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Antenatale en postnatale profylaxe van Rh(D)-immunisatie bij Rh(D)-negatieve vrouwen.
- Behandeling van Rh(D)-negatieve vrouwen die zwanger kunnen worden na een incompatibele transfusie met Rh(D)-positief bloed of andere producten die rode bloedcellen bevatten, bijv. bloedplaatjesconcentraat.

Ongewenste effecten

- Lichte lokale reactie.
- Koorts: zelden.

Toediening en posologie

- Antenatale profylaxe:
  - Geplande antenatale profylaxe: één dosis na 28-30 weken zwangerschap of twee doses (week 28 en week 34).
  - Antenatale profylaxe na zwangerschapscomplicaties: een dosis zo snel mogelijk en binnen de 72 uur en, indien nodig, om de 6 - 12 weken gedurende de zwangerschap.
- Postnatale profylaxe: een toediening bij de moeder zo snel mogelijk (binnen de 72 uur) na de bevalling. De postnatale dosis moet worden gegeven, ook wanneer er reeds antenatale profylaxe is toegediend.
- Na rhesus-positieve transfusie bij een rhesus-negatieve vrouw: zie SKP.

12.3. Immunomodulatoren

In dit hoofdstuk worden besproken:
- immunosuppressiva bij transplantatie
- middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

12.3.1. Immunosuppressiva bij transplantatie

In dit hoofdstuk worden besproken:
- antilymfocytaire immunoglobulinen
- anti-proliferatieve geneesmiddelen: azathioprine, mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur
- basiliximab
- calcineurine-inhibitoren: ciclosporine en tacrolimus
- imlifidase
- mTOR-inhibitoren: everolimus en sirolimus.

Ook corticosteroïden (*zie 5.5.*) worden gebruikt in het kader van immuunsuppressie. Vele antitumorale stoffen (*zie 13. Antitumorale middelen*) hebben een immunosuppressief effect, maar hun ongewenste effecten zijn dikwijls te uitgesproken om hun gebruik buiten de oncologie toe te laten (met uitzondering van methotrexaat en een aantal biologische middelen).

Plaatsbepaling

- **De immunosuppressiva zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Gebruik bij weefsel- of orgaantransplantatie
  - Het doel van immunosuppressie is het voorkomen of afremmen van afstotingsreacties (*host versus graft disease*) of van reacties van het transplantaat tegen de gastheer (*graft versus host disease*).

- In de initiële fase na een orgaantransplantatie ligt de nadruk op intensieve immunosuppressie om een acute afstotingsreactie te voorkomen. Er wordt gebruik gemaakt van immunosuppressiva aan hoge doseringen en soms wordt er tijdelijk inductietherapie (bv. met antilymfocytaire immunoglobulinen of basiliximab) aan toegevoegd.[60]
- De onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie is gebaseerd op een bi-of tritherapie met een combinatie van immunosuppressiva met een verschillend werkingsmechanisme (*zie Folia juni 2023*). Vaak gaat het om een combinatie van een calcineurine-inhibitor (ciclosporine of tacrolimus), een anti-proliferatief geneesmiddel (mycofenolzuur of azathioprine) en meestal ook corticosteroïden. De mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus) zijn alternatieven.[61]
- Ruxolitinib, heeft in de SKP de indicatie *graft versus host disease* en wordt vermeld in *13.2.3.13.*.

- Andere indicaties in de SKP
  - Azathioprine, ciclosporine en mycofenolzuur: chronische immuungemedieerde aandoeningen.

Contra-indicaties

- Vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op bacteriële, virale, mycotische en opportunistische infecties. Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie zoals hepatitis B, hepatitis C, BK-virus-geassocieerde nefropathie en JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (vooral lymfoproliferatieve kankers en huidkanker).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - De immunosuppressiva zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Voor een aantal immunosuppressiva zijn er klinische gegevens (vooral voor azathioprine en ciclosporine) die erop wijzen dat het beperkte risico voor het kind niet opweegt tegen de voordelen van de behandeling bij de moeder.
  - Theoretisch bestaat er een teratogeen risico indien de partner van de vrouw behandeld wordt met één of ander immunosuppressivum. **Dit geldt waarschijnlijk voor mycofenolzuur.**
- Borstvoeding: er kan een risico zijn van nadelige effecten bij het kind door het gebruik van antilymfocytaire immunoglobulinen, ciclosporine, mycofenolzuur, everolimus, en sirolimus tijdens de periode van borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

- Langdurige immunosuppressieve therapie na orgaantransplantatie verhoogt het risico op huidkanker. Blootstelling aan zon- en UV-stralen dient te worden beperkt en het gebruik van zonnecrème met hoge beschermingsgraad is aangewezen.
- Vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen:
  - Het *advies 9158 van de HGR uit 2019* bespreekt vaccinaties bij immunogecompromitteerde patiënten. De aandachtspunten uit het Advies werden besproken in *Folia maart 2021*. De vaccinatie tegen herpes zoster wordt besproken in een recenter advies (*HGR Advies 9684, 2022*) (*zie ook 12.1.1.10.*). Overleg met de specialist is aan te raden.
  - Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten op immuunsuppressiva. Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
  - **Indien mogelijk**, de vaccinaties uitvoeren **vóór de start** van de immuunsuppressie. Bij levende vaccins minstens 4 weken ervoor; bij niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor. Na stoppen van de immuunsuppressieve geneesmiddelen moet meerdere weken tot maanden gewacht worden om te vaccineren met levende vaccins (*HGR Advies 9158*).

- De *HGR Advies 9684* beveelt vaccinatie tegen Herpes Zoster aan bij immuungecompromitteerde patiënten, met inbegrip van patiënten ⩾ 16 jaar die immunosuppressieve therapie volgen, evenals patiënten die JAK-remmers nemen. Shingrix® wordt terugbetaald bij een aantal specifieke risicogroepen (categorie b, klik op het symbool ter hoogte van de specialiteit).

12.3.1.1. Antilymfocytaire immunoglobulinen

Deze immunoglobulinen worden opgewekt bij konijnen door toediening van humane lymfocyten.

Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Grafalon®:
  - Profylaxie en behandeling van afstotingscrises bij orgaan – en weefseltransplantaties.
  - Preventie van graft-versus-hostreactie bij volwassenen na allogene stamceltransplantatie.
- Thymoglobuline®:
  - Immunosuppressie bij transplantatie:
    - Preventie en behandeling van afstotingsreacties van het transplantaat.
    - Behandeling van acute *graft versus host* reacties.
  - Behandeling van ernstige beenmergaplasie met auto-immune componenten.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Actieve infectie.
- Ernstige trombocytopenie.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- *Cytokine release* syndroom (febriele reacties, misselijkheid, tachycardie).
- Hematologische stoornissen (trombocytopenie, leukopenie en anemie).
- Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP's wordt het gebruik van antilymfocytaire immunoglobulinen niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.
- De gegevens over het gebruik van antilymfocytaire immunoglobulinen tijdens het geven van borstvoeding zijn beperkt (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Het is onduidelijk of deze preparaten in de moedermelk worden uitgescheiden. Daarom wordt aanbevolen de borstvoeding te stoppen tijdens de behandeling (SKP).

Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.1.2. Azathioprine

Azathioprine is afgeleid van 6-mercaptopurine en werkt als een antagonist van de purines.

Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Azathioprine heeft in de SKP ook een aantal auto-immuun aandoeningen als indicatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Azathioprine workt gebruikt als immunosuppressivum bij:
  - Orgaantransplantatie.
  - Auto-immune ziekten zoals reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, lupus erythematodes disseminatus, dermatomyositis, auto-immune hepatitis.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Overgevoeligheid aan mercaptopurine.
- Zeer lage of afwezige thiopurine S-methyltransferase (TPMT)-activiteit.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische toxiciteit: leukopenie, trombocytopenie (zie “Bijzondere voorzorgen”).
- Mogelijk verhoogd risico op macrofaagactivatiesyndroom.
- Zelden: hepatotoxiciteit, cholestase, pancreatitis, colitis, diverticulitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Geen aanwijzingen voor een teratogeen effect. Af te raden in het 3e trimester van de zwangerschap gezien het risico op beenmergsuppressie bij het kind en het risico op neonatale CMV-infectie.
- Indien de behandeling met azathioprine essentieel is voor de gezondheid van de vrouw kan de behandeling voortgezet worden tijdens de zwangerschap.

Interacties

- Toediening van azathioprine kan de nood aan corticosteroïden beperken bij een aantal auto-imuunaandoeningen (steroïdsparend effect).
- Vertraging van de afbraak van azathioprine met verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met xanthine-oxydase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat).
- Melk of zuivelproducten bevatten xanthine-oxidase dat een farmacokinetische interactie kan geven met azathioprine (verlaagde plasmaspiegel). Tabletten mogen niet binnen 1 uur voor of binnen 3 uur na consumptie van melk of zuivelproducten toegediend worden.

Bijzondere voorzorgen

- Dosering van het enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT) wordt aanbevolen alvorens de behandeling te starten, wegens hoger risico op trombocytopenie bij TPMT-deficiëntie.
- Een strikte opvolging van de bloedformule is aangewezen.
- Voorafgaand aan de behandeling is vaccinatie tegen herpes zoster sterk aangeraden (*zie 12.1.1.10.*) bij patiënten die niet beschermd zijn (niet voorzien als terugbetalingscriterium). Patiënten die niet beschermd zijn, moeten contact met individuen met waterpokken of herpes zoster vermijden.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1.*

Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

12.3.1.3. Basiliximab

Basiliximab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-2 receptor (CD25-antigeen) op geactiveerde T-lymfocyten.

Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van acute orgaanrejectie bij niertransplantatie bij volwassen en pediatrische patiënten.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Actieve infectie.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Verhoogd risico op kanker.
- Anemie, hyperkaliëmie, hypercholesterolemie, stijging creatinine, hypofosfatemie.
- Gastro-intestinale stoornissen, hypertensie, perifeer oedeem.
- Zelden ernstige allergische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van basiliximab tijdens de zwangerschap of borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Een betrouwbare contraceptie is vereist tijdens en tot 16 weken na de behandeling.

Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".*

12.3.1.4. Calcineurine-inhibitoren

Ciclosporine en tacrolimus remmen de activering van T-lymfocyten via de inhibitie van calcineurine.
De calcineurine-inhibitoren pimecrolimus (alleen topisch toegepast) en tacrolimus voor topisch gebruik worden besproken in *15.12.*. De calcineurine-inhibitor voclosporine heeft in de SKP de indicatie lupus nefritis en wordt besproken in *12.3.2.7.10.*.

12.3.1.4.1. Ciclosporine

Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- De orale vorm van ciclosporine heeft in de SKP ook een aantal auto-immuunaandoeningen als indicatie op basis van klinische studies.[62]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Transplantatie-indicaties (voor de orale (caps en drank) en intraveneneuze vorm):
  - Preventie van transplantaatafstoting na transplantatie van solide organen.
  - Behandeling van cellulaire transplantaatafstoting.

- Preventie van transplantaatafstoting na allogene beenmerg- en stamceltransplantatie.
- Profylaxe of behandeling van *graft versus host disease*.

- Niet-transplantatie-indicaties (voor de orale vorm):
  - Sommige vormen van ernstige uveïtis.
  - Steroïd-afhankelijk en steroïd-resistent nefrotisch syndroom ten gevolge van primaire glomerulaire ziekten.
  - Ernstige en actieve reumatoïde artritis.
  - Ernstige psoriasis.
  - Ernstige atopische dermatitis.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Nierinsufficiëntie, behalve bij nefrotisch syndroom geassocieerd met een lichte tot matige nierinsufficiëntie.
- UVB-bestraling of PUVA-behandeling bij psoriasis.
- Bij gebruik bij nefrotisch syndroom, reumatoïde artritis en psoriasis: niet-gecontroleerde hypertensie, niet-gecontroleerde infecties, maligniteiten.

Ongewenste effecten

- **Ciclosporine is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker) en meldingen van fibroadenomen.
- Hematologische stoornissen (vooral leukopenie), hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglycemie.
- Nefrotoxiciteit, hyperkaliëmie, hyperuricemie, hypomagnesiëmie.
- Hypertensie, hirsutisme, hypertrichose, acne, myalgie, spierkrampen.
- Gastro-intestinale stoornissen (waaronder maagulcus), tandvleeshyperplasie.
- Neurologische effecten waaronder convulsies, paresthesie en zelden posterieur reversibel encefalopathie syndroom.
- Zelden trombotische microangiopathie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bij gebruik tijdens zwangerschap is er een verhoogd risico op infectie (vooral CMV-infectie) bij de pasgeborene. Gebruik kan gerechtvaardigd zijn als de voordelen voor de moeder opwegen tegenover potentiële risico's voor het kind.
- Borstvoeding: ciclosporine kan waarschijnlijk veilig gebruikt worden tijdens de borstvoeding, mits goede monitoring. Overleg met de specialist is aangewezen.

Interacties

- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met NSAID's of andere nefrotoxische middelen.
- Verhoogd risico van spieraantasting uitgelokt door statines.
- Ciclosporine is een substraat van CYP3A4, en substraat en sterke inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Ciclosporine verhoogt de plasmaconcentraties van statines, bosentan en ambrisentan door inhibitie van de transporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus).

Bijzondere voorzorgen

- Monitoring van de concentraties van ciclosporine in vol bloed is aangewezen.
- Regelmatig controleren van het kaliumgehalte (*zie Inl.6.2.7.*), het magnesiumgehalte, leverfunctie en de nierfunctie.
- Bloeddruk moet gevolgd worden.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".*

12.3.1.4.2. Tacrolimus

Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Tacrolimus is ook beschikbaar voor toepassing op de huid bij atopische dermatitis (*zie 15.12.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Profylaxe van transplantaatafstoting bij allogene lever-, nier- of harttransplantaatontvangers (niet voor harttransplantaatonvangers bij Advagraf® en Dailiport®).
- Behandeling van afstoting van allogene transplantaten waarbij behandeling met andere immunosuppressieve geneesmiddelen niet effectief was.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid aan macroliden.
- Dailiport®: ook allergie voor pinda of soja.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- **Tacrolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen (waaronder ulceratie en perforatie), hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglykemie, diabetes.
- Huidreacties (bv. jeuk, uitslag, alopecie) en zelden toxische epidermale necrolyse.
- Dyspneu, parenchymale longafwijkingen, pleurale effusie.
- Pijn (gewrichten, rug, extremiteiten), spierkrampen.
- Hypertensie, bloedingen, veneuze trombo-embolie, perifeer vasculaire aandoeningen, cardiale effecten (vooral tachycardie en ischemische coronaire aandoeningen); zelden trombotische microangiopathie.
- Nefrotoxiciteit; elektrolytenstoornissen: vooral hyperkaliëmie en ook magnesium- en calciumverlies.
- Neurologische effecten: bv. perifere neuropathie, convulsies en zelden posterieure reversibele encefalopathie syndroom; psychische stoornissen (bv. insomnia, angst, depressie, hallucinaties); oorsuizen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.
- Borstvoeding: gebruik is waarschijnlijk veilig. Overleg met de specialist is aangewezen.

Interacties

- Tacrolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.*, en SKP.
- Formuleringen met directe of verlengde afgifte zijn onderling **niet uitwisselbaar**. Medicatiefouten hebben al geleid tot transplantaatafstoting.
- Monitoring van volbloedconcentraties van tacrolimus is noodzakelijk.
- Tijdens de vroege post transplantatieperiode: regelmatige controle van o.a. bloeddruk, ECG, bloedanalyse (glycemie, kaliumgehalte (*zie Inl.6.2.7.*), nierfunctie, Epstein-Barrvirus, ...), neurologische en visuele status.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.1.5. Imlifidase

De werking van het enzyme imlifidase bestaat uit een specifieke splitsing van IgG waardoor transplantatie mogelijk wordt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Imlifidase is een desensibiliseringsbehandeling voor bepaalde sterk gesensibiliseerde patiënten met het oog op een niertransplantatie.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Trombotische trombocytopenische purpura (TTP).

Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties.
- Infuusgerelateerde reacties.
- Stijging leverenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap is een contra-indicatie voor niertransplantatie.

Interacties

- Een tijdsinterval wordt aanbevolen tussen de toediening van imlifidase en geneesmiddelen op basis van humane of konijnen-IgG (zie SKP).

Bijzondere voorzorgen

- De nodige infectieprofylaxe voor niertransplantatie is vereist. Indien na de behandeling met imlifidase de transplantatie niet doorgaat, moet nog steeds gedurende 4 weken profylactische orale antibiotica tegen luchtwegpathogenen worden toegediend.
- Na een behandeling met imlifidase kan de vaccinbescherming tot 4 weken verminderd zijn.

12.3.1.6. mTOR-inhibitoren

Everolimus en sirolimus remmen de activering van T-cellen via de inhibitie van mTOR.

12.3.1.6.1. Everolimus

Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Everolimus wordt ook, in hoge doses, gebruikt in de oncologie: *zie 13.2.3.10.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Profylaxe van orgaanafstoting bij volwassen patiënten met laag tot matig immunologisch risico die een allogene nier- of harttransplantatie hebben ondergaan (in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden).
- Profylaxe van orgaanafstoting bij volwassen patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan (in combinatie met tacrolimus en corticosteroïden).

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- **Everolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, leverfunctiestoornissen, hyperlipidemie, diabetes.
- Trombotische microangiopathie (vooral in combinatie met een calcineurine-inhibitor).
- Hypertensie, veneuze trombo-embolie, epistaxis.
- Angio-oedeem (vooral in combinatie met ACE-remmer), acne, huiduitslag.
- Myalgie, artralgie, insomnia, angst, erectiestoornissen, menstruatiestoornissen.
- Perifeer oedeem, verstoorde wondheling, mogelijk kaakbeennecrose.
- Afhankelijk van het getransplanteerde orgaan (zie SKP) ook vaak: trombocytopenie, pericardeffusie, lymfocèle, pleurale effusie, hoesten, dyspnee, proteïnurie, renale tubulusnecrose.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van everolimus tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP wordt het gebruik van everolimus tijdens de zwangerschap afgeraden, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's voor de foetus.
- Er wordt geadviseerd anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en tot 8 weken na het stoppen ervan.
- Gebruik tijdens de borstvoeding wordt afgeraden.
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

Interacties

- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.
- Everolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

Bijzondere voorzorgen

- Monitoring van de concentratie van everolimus in volbloed (afname in EDTA-buis; niet centrifugeren) is aangewezen.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt

worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.1.6.2. Sirolimus

Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Sirolimus wordt ook, in hoge doses, in de oncologie gebruikt (indicatie niet in de SKP vermeld).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Profylaxe van orgaanafstoting bij volwassen patiënten met een laag tot matig immunologisch risico die een niertransplantatie hebben ondergaan.
- Behandeling van sommige vormen van sporadische lymfangioleiomyomatose.

Contra-indicaties

- Allergie voor pinda's of soja.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- **Sirolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij BK-virus geassocieerde nefropathie en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglykemie, diabetes.
- Gastro-intestinale stoornissen, pancreatitis, stomatitis, ascites.
- Hypokaliëmie, hypofosfatemie, stijging in LDH en creatinine, proteïnurie.
- Trombotische microangiopathie (vooral in combinatie met een calcineurine-inhibitor).
- Hypertensie, lymfocèle, veneuze trombo-embolie, tachycardie, pericardeffussie.
- Interstitiële longziekte, pleura-effusie, epistaxis.
- Uitslag, acne, artralgie, osteonecrose, menstruatiestoornissen, eierstokcysten.
- Oedeem, perifeer oedeem, pijn, verstoorde wondheling, overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van sirolimus tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP wordt het gebruik van sirolimus tijdens de zwangerschap afgeraden, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's voor de foetus. Er wordt geadviseerd anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en tot 12 weken na het stoppen ervan.
- Gebruik tijdens de borstvoeding wordt afgeraden.
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

Interacties

- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.
- Sirolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

Bijzondere voorzorgen

- Monitoring van de concentratie van sirolimus in volbloed is aangewezen.
- Profylaxe voor infectie wordt aanbevolen voor *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie en cytomegalovirus-ziekte.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.1.7. Mycofenolzuur

Mycofenolaat mofetil is een prodrug van mycofenolzuur. Mycofenolzuur is een inhibitor van het inosinemonofosfaat-dehydrogenase (IMPDH), een sleutelenzym in de synthese van guanosine. Deze inhibitie heeft een cytostatisch effect op T- en B-lymfocyten.

Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Mycofenolzuur wordt soms off-label gebruikt bij sommige zeer ernstige auto-immuunziekten bij volwassenen.[63]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Profylaxe van acute afstoting van het transplantaat na een allogene nier-, hart- of levertransplantatie in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden. Myfortic® is alleen geïndiceerd bij niertransplantatie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- **Mycofenolzuur is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij hepatitis B, hepatitis C en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen: leukopenie, trombocytopenie en anemie.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Neurologische stoornissen (o.a. convulsies, hypertonie en paresthesie).

Zwangerschap en borstvoeding

- Mycofenolzuur is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en borstvoeding.
- **Mycofenolzuur heeft een teratogeen, abortief en mutageen effect. Bij gebruik bij de vrouw is een betrouwbare anticonceptie (bij voorkeur dubbele anticonceptie) aangewezen voor de start van de behandeling, tijdens de behandeling en tot 6 weken nadien. Mannen op mycofenolzuur of hun vrouwelijke partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 90 dagen na de behandeling.**

Bijzondere voorzorgen

- Twee negatieve zwangerschapstesten (8-10 dagen interval) zijn vereist vóór de start van de behandeling (zie SKP).

- Voorzichtigheid bij risicofactoren voor gastro-intestinale bloedingen en perforatie.
- Vermijd gebruik bij erfelijke deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (HGPRT).
- Bloeddonatie is niet toegelaten tijdens en tot 6 weken na de behandeling. Sperma doneren is niet toegelaten tijdens en tot 90 dagen na de behandeling.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2. Middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- TNF-remmers
- Interleukine-inhibitoren
- Interferonen
- Immunomodulatoren gebruikt bij multiple sclerose
- Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)
- Complement-inhibitoren
- Diverse immunomodulatoren.

Ook corticosteroïden (*zie 5.5.*), leflunomide (*zie 9.2.3.*), methotrexaat (*zie 13.1.2.1.*), azathioprine (*zie 12.3.1.2.*), ciclosporine (*zie 12.3.1.4.1.*), mycofenolzuur (*zie 12.3.1.7.*) en pirfenidon (*zie 4.3.3.*) hebben een immuunsuppressief effect en worden soms gebruikt bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

Plaatsbepaling

- Immunomodulatoren worden over het algemeen gebruikt bij matig tot ernstige vormen van immuungemedieerde aandoeningen na falen van klassieke middelen.
- Chronische immuungemedieerde aandoeningen omvatten o.a. multiple sclerose (*zie 10.14.*), inflammatoire darmziekten (*zie 3.7.*), glomerulonefritis, reumatoïde artritis (*zie 9.2.*), psoriasisartritis, spondyloarthropathieën, *lupus erythematosus*, astma (*zie 4.1.*), psoriasis (*zie 15.8.*), atopische dermatitis, hidradenitis suppurativa, alopecia areata, uveïtis en chronische rhinosinusitis met neuspoliepen.
- Vele antitumorale middelen (*zie 13. Antitumorale middelen*) hebben een immuunsuppressief effect, maar hun ongewenste effecten zijn dikwijls te uitgesproken om gebruik buiten de oncologie toe te laten.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Rekening houdend met de zeer specifieke indicatiestelling van deze producten wordt in de rubriek "Indicaties" slechts een summiere aanduiding gegeven. Voor meer informatie wordt verwezen naar de SKP's.

Contra-indicaties

- Vaccinatie met levende vaccins.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Er zijn voor de meeste van deze middelen zeer weinig gegevens over de veiligheid tijdens de zwangerschap. Sommige zijn gecontra-indiceerd of worden afgeraden vanaf het 3e trimester van de zwangerschap, voor andere zijn er beperkte maar geruststellende gegevens. De SKP dient te worden geraadpleegd in verband met de duur van de anticonceptie na stoppen van de behandeling met specialiteiten die gecontra-indiceerd zijn.**
- Placentapassage van monoklonale antilichamen neemt gradueel toe vanaf het 2e trimester van de zwangerschap. Gebruik in deze periode, heeft als gevolg dat deze middelen nog enige tijd aanwezig zijn in het plasma bij de pasgeborene met risico van immuunsuppressie. Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij de zuigeling

uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (voor infliximab tot de leeftijd van 1 jaar) [*zie Folia maart 2021*].

- **Borstvoeding:** Voor meerdere middelen zijn er weinig of geen gegevens over de veiligheid bij de mens (bv. Interleukine-inhibitoren). Bij een aantal middelen wordt vermeld dat door blootstelling via de moedermelk nadelige effecten bij het kind niet uitgesloten zijn (bv. tofacitinib, abatacept, apremilast en teriflunomide).

Bijzondere voorzorgen

- Vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen:
  - *Het advies 9158 van de HGR uit 2019* bespreekt vaccinaties bij immunogecompromitteerde patiënten. De aandachtspunten uit het Advies werden besproken in *Folia maart 2021*. De vaccinatie tegen herpes zoster wordt besproken in een recenter advies (*HGR Advies 9684, 2022*) (*zie ook 12.1.1.10.*). Overleg met de specialist is aan te raden.
  - Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten op immuunsuppressiva. Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
  - **Indien mogelijk**, de vaccinaties uitvoeren **vóór de start** van de immuunsuppressie. Bij levende vaccins minstens 4 weken ervoor; bij niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor. Na stoppen van de immuunsuppressieve geneesmiddelen moet meerdere weken tot maanden gewacht worden om te vaccineren met levende vaccins (*HGR Advies 9158*).
  - De *HGR Advies 9684* beveelt vaccinatie tegen Herpes Zoster aan bij immuungecompromitteerde patiënten, met inbegrip van patiënten ⩾ 16 jaar die immunosuppressieve therapie volgen, evenals patiënten die JAK-remmers nemen. Shingrix® wordt terugbetaald bij een aantal specifieke risicogroepen (categorie b, klik op het symbool ter hoogte van de specialiteit).

12.3.2.1. TNF-remmers

Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab en infliximab inhiberen het TNF (*Tumor Necrosis Factor*), een cytokine betrokken bij ontstekingsprocessen. Ze hebben een uitgesproken immuunmodulerend effect.

Plaatsbepaling

- In verband met reumatoïde artritis: *zie 9.2.* en *Folia d'octobre 2020*.
- In verband met inflammatoir darmlijden: *zie 3.7.*.
- In verband met psoriasis: *zie 15.8.*.
- De TNF-remmers worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen (bv. methotrexaat), en dikwijls in associatie (bv. met methotrexaat).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Adalimumab: bepaalde vormen van artritis, van uveïtis, van psoriasis en van inflammatoir darmlijden; hidradenitis suppurativa.
- Certolizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van psoriasis.
- Etanercept: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van psoriasis.
- Golimumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van inflammatoir darmlijden.
- Infliximab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, van psoriasis en van inflammatoir darmlijden.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- Actieve bacteriële of virale infectie, o.a. actieve tuberculose.
- Matig en ernstig hartfalen.
- Vaccinatie met levende vaccins. Bij zuigelingen die in utero waren blootgesteld aan een TNF-remmer wordt toediening van een levend vaccin gedurende de eerste 6 levensmaanden afgeraden.

- Infliximab (inf. 100 mg/2,5 ml) en infliximab (inf. 350 mg/8,75 ml): erfelijke fructose-intolerantie (door aanwezigheid van sorbitol).

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van infecties (bv. tuberculose, hepatitis B).
- Bovenop het verhoogd risico door de onderliggende ziekte, is er een stijging in het risico op niet-melanoom huidkanker en mogelijk een gering toegenomen risico op lymfomen door TNF-remmers (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats bij subcutane injectie.
- Huidreacties, o.a. pruritus en een psoriatiforme reactie.
- Hoofdpijn, duizeligheid, neuropathie.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Psychische stoornissen.
- Allergische reacties.
- Verergeren en ontstaan van ernstig hartfalen.
- Verergeren en mogelijk uitlokken van opstoten van demyeliniserende aandoeningen zoals multiple sclerose.
- Hematologische stoornissen die soms ernstig zijn (beenmergdepressie): zeer zelden.
- Ontwikkeling van antilichamen tegen TNF-remmers. Deze anti-drug antilichamen worden in verband gebracht met een verminderde werkzaamheid en meer kans op infuusreacties en overgevoeligheidsreacties.
- Ontwikkeling van auto-antilichamen, zelden gepaard gaande met lupusachtig syndroom.
- Infliximab: ook infuusreacties, vooral anafylaxie (gaande tot shock) tijdens of enkele uren na het infuus (frequent in de eerste maanden van de behandeling of na herstarten van de behandeling). Laattijdige overgevoeligheidsreacties, 3 tot 12 dagen na de toediening, kunnen optreden (vooral wanneer de behandeling na meerdere jaren wordt herstart).

Zwangerschap en borstvoeding

- Tijdens de zwangerschap is er geruststellende ervaring met TNF-remmers. Dit geldt voor adalimumab (eerste trimester), infliximab (eerste trimester), etanercept en certolizumab. Golimumuab (eerste en tweede trimester) lijkt ook veilig, maar is minder goed onderzocht dan de andere TNF-remmers. Wegens een mogelijk risico van immunosupressie bij de pasgeborene bij gebruik in het derde trimester, kan overwogen worden om TNF-remmers vóór het derde trimester te stoppen indien de ziekte in remissie is en de kans op herval klein is.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- Tijdens de borstvoeding kunnen TNF-remmers waarschijnlijk veilig gebruikt worden. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van golimumab tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- De toediening van **een levend vaccin** aan een zuigeling die borstvoeding krijgt terwijl de moeder infliximab krijgt, wordt niet aanbevolen. Tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een TNF-remmer dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose

behandeld te worden gedurende 6 maanden. In geval van actieve tuberculose bij een patiënt onder behandeling met een TNF-remmer, dient de TNF-remmer te worden gestopt.
- Voorafgaande opsporing van hepatitis B en hepatitis C wordt aangeraden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van maligne aandoeningen; 5 jaar complete remissie wordt vaak vooropgesteld alvorens een behandeling met een TNF-remmer te starten, overleg met de oncoloog is aangewezen.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- De behandeling met een TNF-remmer dient volgens de SKP gestaakt te worden bij de ontwikkeling van een lupusachtig syndroom en de aanwezigheid van antilichamen tegen dubbelstrengig DNA.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Infliximab: opvolgen voor anafylactische reacties na toediening (reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn) en opvolgen voor laattijdige overgevoeligheidsreacties tot 12 dagen na toediening.

12.3.2.2. Interleukine-inhibitoren

Interleukine-inhibitoren remmen de biologische activiteit van de betreffende interleukine (IL), met remming van het ontstekingsproces.

Basiliximab (gericht tegen IL-2) wordt besproken bij de immunosuppressiva bij transplantatie (*zie 12.3.1.3.*).

12.3.2.2.1. IL-1 inhibitoren

Het gaat om anakinra en canakinumab.

Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis, *zie 9.2.*.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anakinra: bepaalde vormen van gewrichtslijden, auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen en ernstige COVID-19.
- Canakinumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats; zelden DRESS-syndroom.
- Hematologische stoornissen (bv. neutropenie).
- Anakinra: ook stijging cholesterolspiegel; soms allergische reacties (tot anafylaxie); meldingen van leveraantasting.
- Canakinumab: ook verminderde creatinineklaring, proteïnurie, abdominale pijn, vertigo, musculoskeletale pijn, asthenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen, ook tot 3 maanden na stoppen bij canakinumab.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: 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).

Interacties

- Gelijktijdig gebruik met een TNF-remmer wordt afgeraden wegens verhoogd risico op ernstige infecties.

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Frequente controles van hematologische parameters zijn noodzakelijk.
- Alertheid voor triggers van macrofaagactivatiesyndroom bij de ziekte van Still: symptomen van infectie of verergering van de ziekte van Still.
- Alertheid voor DRESS-syndroom (vooral bij systemische juveniele idiopathische artritis) (*zie Inl.6.2.6.*).
- In verband met vaccinaties van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Anakinra: controle van leverwaarden gedurende de eerste maand in verband met meldingen van leveraantasting.

12.3.2.2.2. IL-4/IL-13 inhibitoren

Het gaat om dupilumab.

Plaatsbepaling

- In verband met astma en COPD: *zie 4.1.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van bepaalde vormen van astma, COPD, atopische dermatitis, chronische rinosinusitis met neuspoliepen, prurigo nodularis, eosinofiele oesofagitis en chronische spontane urticaria.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties: conjunctivitis en orale herpes vooral bij atopische dermatitis.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Eosinofilie (meestal voorbijgaand).
- Artralgie.
- Oogaandoeningen: vooral (allergische) conjunctivitis maar ook o.a. keratitis en blefaritis; zelden ulceratieve keratitis.

- Zelden: overgevoeligheidsreacties (tot anafylaxie, maximaal 7 dagen na injectie).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dupilumab tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling met dupilumab opstart.
- Alertheid voor oogsymptomen in verband met conjunctivitis of keratitis gerelateerd aan dupilumab (vooral bij atopische dermatitis). Een oftalmologisch onderzoek is nodig indien conjunctivitis niet verdwijnt na een standaardbehandeling of bij tekenen of symptomen die wijzen op keratitis.
- Abrupt stoppen van corticosteroïden (eender welke toedieningsweg) na start van dupilumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroïden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- Bij astma: dupilumab mag niet gebruikt worden voor het behandelen van acute symptomen, exacerbaties, bronchospasmen of status asthmaticus.
- Eosinofiele aandoeningen werden gemeld bij de behandeling van astma: alertheid voor vasculitische rash, verslechterende pulmonale symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie. Vooral bij een dosisverlaging van orale corticosteroïden.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.2.3. IL-5 inhibitoren

Het gaat om benralizumab, mepolizumab en reslizumab. Benralizumab en mepolizumab worden subcutaan toegediend. Reslizumab wordt intraveneus toegediend.

Plaatsbepaling

- In verband met astma en COPD: *zie 4.1.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van bepaalde vormen van astma.
- Benralizumab: ook eosinofiele granulomatose met polyangiitis en hypereosinofiel syndroom.
- Mepolizumab: ook ongecontroleerde COPD met verhoogde eosinofielen, ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, eosinofiele granulomatose met polyangiitis en hypereosinofiel syndroom.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Injectie- of infuusgerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (soms laattijdig, zelden anafylaxie).

- Benralizumab: ook faryngitis.
- Mepolizumab: ook infecties (onderste luchtweginfectie, urineweginfectie, faryngitis), abdominale pijn, rugpijn, eczeem.
- Reslizumab: ook stijging van creatinekinase.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, **dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: 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).

Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling opstart met IL-5 inhibitoren.
- Abrupt stoppen van corticosteroïden (eender welke toedieningsweg) na start van een IL-5 inhibitor wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroïden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- IL-5 inhibitoren mogen niet gebruikt worden voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Adviseer de patiënt om contact op te nemen als de astma onder een IL-5 inhibitor niet onder controle komt of als de symptomen verergeren.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.2.4. IL-6 inhibitoren

Het gaat om sarilumab, siltuximab en tocilizumab.

Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: *zie 9.2.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Sarilumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, polymyalgia rheumatica.
- Siltuximab: ziekte van Castleman.
- Tocilizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, ernstige *cytokine release syndrome* door CAR T-celtherapie, ernstige COVID-19.

Contra-indicaties

- Actieve infectie; met uitzondering van COVID-19 voor tocilizumab.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Injectie- of infuusgerelateerde reacties.

- Hematologische stoornissen; lipidenstoornissen; zelden gastro-intestinale perforatie.
- Sarilumab: ook leverstoornissen.
- Siltuximab: ook anafylactische reacties, hypertensie, verminderde nierfunctie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. mondulceratie), huiduitslag, pruritus, eczeem, artralgie, pijn in extremiteit, gewichtstoename, hyperuricemie.
- Tocilizumab: ook leverstoornissen, hypertensie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. mondulceratie), conjunctivitis, huiduitslag, pruritus, urticaria, perifeer oedeem, gewichtstoename, hoesten, dyspneu. Zelden: anafylaxie, Stevens-Johnsonsyndroom, ernstige leverschade (waaronder acuut leverfalen) tussen 2 weken en tot meer dan 5 jaar na start van de behandeling.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 3 maanden na de behandeling.
- Beperkte gegevens van gebruik van tocilizumab bij de mens vóór het 2e trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: 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).

Bijzondere voorzorgen

- Sarilumab, tocilizumab: vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Frequente controles van hematologische parameters, leverwaarden en lipiden (zie SKP).
- Voorzichtigheid bij een toegenomen risico op gastro-intestinale perforatie.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.2.5. IL-12/IL-23 inhibitoren

Het gaat om ustekinumab.

Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: *zie 9.2.*
- In verband met psoriasis: *zie 15.8.*
- In verband met colitis ulcerosa en ziekte van Crohn: *zie 3.7.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van darmlijden, gewrichtslijden en psoriasis.
- Voor dit biologisch geneesmiddel zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, jeuk.
- Zelden: ernstige systemische overgevoeligheidsreacties, longschade (presenterend als hoesten, dyspnoe en interstitiële infiltraten na 1 tot 3 doses, met risico op respiratoir falen) en ernstige huidreacties (exfoliatieve dermatitis) bij patiënten met psoriasis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 15 weken na de behandeling.
- Bij blootstelling tijdens de zwangerschap, **dient vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 12 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie), tenzij de serumspiegel van ustekinumab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- Borstvoeding: 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).

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Bij psoriasis: alertheid voor symptomen van exfoliatieve dermatitis, die mogelijk klinisch moeilijk te onderscheiden is van erytrodermische psoriasis. Bij vermoeden van exfoliatieve dermatitis, ustekinumab onmiddellijk staken.
- De beschermdop over de naald van de voorgevulde spuit bestaat uit natuurrubber (een latexderivaat), wat allergische reacties kan veroorzaken bij patiënten die overgevoelig zijn voor latex.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.2.6. IL-13 inhibitoren

Het gaat om tralokinumab en lebrikizumab.

Plaatsbepaling

- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Atopische dermatitis.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Infecties (bv. conjunctivitis).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, eosinofilie.
- Oogaandoeningen: vooral (allergische) conjunctivitis maar ook keratitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: 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).

Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men tralokinumab opstart.
- Indien conjunctivitis niet verdwijnt na een standaardbehandeling, dient een oftalmologisch onderzoek uitgevoerd te worden.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.2.7. IL-17 inhibitoren

Het gaat om bimekizumab, brodalumab, ixekizumab en secukinumab.

Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: *zie 9.2.*
- In verband met psoriasis: *zie 15.8.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Brodalumab: bepaalde vormen van psoriasis.
- Bimekizumab, ixekizumab, secukinumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en psoriasis.
- Bimekizumab en secukinumab: ook hidradenitis suppurativa.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Brodalumab: ook actieve ziekte van Crohn.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, gastro-intestinale stoornissen. Zelden overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie.
- Bimekizumab: ook dermatitis, eczeem en acne.
- Brodalumab: ook musculoskeletale pijn. Suïcidegedachten en suïcidaal gedrag werden gerapporteerd, een causaal verband is niet bewezen.
- Ixekizumab: ook angio-oedeem, eczeem, zelden late (10-14 dagen na injectie) en ernstige overgevoeligheidsreacties.
- Secukinumab: ook urticaria, rinorroe, reactivatie van hepatitis B-virus, angio-oedeem en eczeem. Zelden

exfoliatieve dermatitis (bij psoriasis) en overgevoeligheidsvasculitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en na de behandeling: voor bimekizumab tot 17 weken erna, voor brodalumab tot 12 weken erna, voor ixekizumab tot 10 weken erna, voor secukinumab tot 20 weken erna.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: 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).

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Patiënten nauwlettend opvolgen voor nieuwe gevallen of exacerbaties van de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Brodalumab: ook alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Secukinumab: HBV-screening vóór start en monitoring tijdens behandeling aanbevolen; bij reactivatie stopzetting overwegen.

12.3.2.2.8. IL-23 inhibitoren

Het gaat om guselkumab, mirikizumab, risankizumab en tildrakizumab.

Plaatsbepaling

- In verband met psoriasis: *zie 15.8*.
- In verband met ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, *zie 3.7*.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Guselkumab: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en bepaalde vormen van psoriasis en gewrichtslijden.
- Mirikizumab: colitis ulcerosa en ziekte van Crohn.
- Risankizumab: bepaalde vormen van psoriasis, gewrichtslijden, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, zelden ernstige overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie).
- Guselkumab: ook leverstoornissen, diarree, artralgie.
- Mirikizumab: ook leverstoornissen, artralgie, rash.

- Risankizumab: ook jeuk, moeheid.
- Tildrakizumab: ook gastro-intestinale stoornissen, rugpijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en na de behandeling: voor guselkumab tot 3 maanden erna, mirikizumab tot 10 weken erna, voor risankizumab tot 21 weken erna, en voor tildrakizumab tot 17 weken erna.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient analoog met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: 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).

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Guselkumab en mirikizumab: ook frequente controles van leverwaarden.

12.3.2.2.9. IL-31 inhibitoren

Het gaat om nemolizumab.

Plaatsbepaling

- In verband met atopische dermatitis, *zie 15.4.* en *Folia juli 2026*.
- In verband met prurigo nodularis, *zie Folia juli 2026*.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen, wegens hun potentiële ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Atopische dermatitis en prurigo nodularis.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Milde overgevoeligheidsreacties (o.a. urticaria en angio-oedeem).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Hoofdpijn.
- Oppervlakkige schimmelinfecties.
- Eczemateuze reacties.
- Verergering van astma bij patiënten met bestaand astma.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van nemolizumab

tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

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

Bijzondere voorzorgen

- Exacerbaties van astma zijn beschreven bij patiënten met prurigo nodularis en voorafbestaand astma. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd astma.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is onbekend; naar analogie met andere biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: *zie 12.3.2.*, rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.3. Interferonen

12.3.2.3.1. Interferon alfa

Het gaat om peginterferon alfa-2a en ropeginterferon alfa-2b. Interferonen alfa-2a en alfa-2b zijn niet langer beschikbaar in België.
De interferonen zijn cytokines met immuunstimulerende, antivirale, antiproliferatieve en anti-angiogenetische eigenschappen. De peginterferonen zijn interferonen geconjugeerd aan polyethyleenglycol, met als doel de halfwaardetijd te verlengen.

Plaatsbepaling

- De interferonen alfa worden gebruikt bij chronische hepatitis B[64] (*zie 11.4.5.*), bij chronische hepatitis C[65] (*zie 11.4.6. en Folia de septembre 2014*), polycythemia vera (ziekte van Vaquez) en essentiële trombocytemie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Peginterferon alfa-2a: chronische hepatitis B, chronische hepatitis C, polycythemia vera (ziekte van Vaquez) en essentiële trombocytemie.
- Ropeginterferon alfa-2b: polycythemia vera (ziekte van Vaquez).

Contra-indicaties

- Ernstige psychiatrische aandoeningen, ernstige hartaandoeningen, ernstige nierinsufficiëntie en ernstige leverinsufficiëntie.
- "Onveilig" (te vermijden) bij levercirrose volgens "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*".
- Peginterferon alfa-2a: ook kinderen jonger dan 3 jaar (reacties op benzylalcohol).
- Ropeginterferon alfa-2b: ook niet-gecontroleerde schildklieraandoeningen, auto-immunziekte, immuungesupprimeerde ontvangers van een orgaantransplantaat.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Hematologische stoornissen, leverfunctiestoornissen.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Grieperig syndroom, moeheid, myalgie, artralgie.
- Pulmonale symptomen.
- Gastro-intestinale stoornissen, anorexie, meldingen van dentale en parodontale aandoeningen.
- Schildklierfunctiestoornissen, diabetes.
- Hartaandoeningen: (o.a.tachycardie, perifeer oedeem, palpitaties).
- Psychiatrische stoornissen (o.a. depressie, agitatie).
- Neuropathie.

- Oogaandoeningen, oorpijn.
- Dermatologische aandoeningen: o.a. alopecia, dermatitis, pruritus.
- Impotentie.
- Zelden ernstige, acute overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Peginterferon alfa-2a en ropeginterferon alfa-2b: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: gebruik is waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Voorzichtigheid in de aanwezigheid van hartaandoeningen. Een ECG wordt in dat geval aanbevolen voor de start van de behandeling.
- Patiënten met niet-gecontroleerde schildklierdisfunctie of diabetes mellitus mogen niet starten met peginterferonen alfa. Bij het ontwikkelen van deze aandoeningen tijdens de behandeling met peginterferonen alfa en waarbij deze aandoeningen niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden, moeten peginterferonen alfa gestopt worden.
- Oogonderzoek is vereist voor de start van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling bij patiënten met reeds bestaande oogaandoeningen.
- Voorzichtigheid bij patiënten met psoriasis.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Peginterferon alfa-2a: ook alertheid voor symptomen die overeenkomen met auto-immuunziekten bij patiënten met een predispositie voor het krijgen van deze aandoeningen. Indien mogelijk, kinderen behandelen na de puberale groeispurt gezien groeiremming en gewichtsverlies vaak voorkomen. Het is onduidelijk of de groeiremming reversibel is.

12.3.2.3.2. Interferon bèta

Het gaat om interferon bèta-1a, peginterferon bèta-1a en interferon bèta-1b.
De interferonen zijn cytokines met immuunstimulerende, antivirale, antiproliferatieve en anti-angiogenetische eigenschappen. De peginterferonen zijn interferonen geconjugeerd aan polyethyleenglycol, met als doel de halfwaardetijd te verlengen.

Plaatsbepaling

- De interferonen bèta-1a en bèta-1b verminderen de frequentie en de ernst van de opstoten bij sommige patiënten met "recidiverende en herstellende multiple sclerose"; een effect op de langetermijnprogressie werd niet aangetoond (*zie 10.14.*).[66]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Contra-indicaties

- Ernstige depressie of suïcidale gedachten.
- Voor interferon bèta-1b ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Hematologische stoornissen; zelden trombotische microangiopathie (met fatale gevallen).

- Hyperkaliëmie en verhoging van ureum; zelden nefrotisch syndroom (ook na vele jaren van behandeling).
- Grieperig syndroom.
- Huiduitslag, hyperhidrose, alopecia.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, spasticiteit, hypo-esthesie.
- Musculoskeletale pijn.
- Schildklierfunctiestoornissen.
- Psychiatrische stoornissen (depressie, insomnia).
- Hepatotoxiciteit.
- Reacties op de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Interferon bèta-1a en interferon bèta-1b: gebruik is waarschijnlijk veilig tijdens het eerste trimester. Ervaring met blootstelling tijdens het tweede en het derde trimester is zeer beperkt.
- Borstvoeding: gebruik is waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Alertheid voor vroege klinische kenmerken van trombotische microangiopathie: trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie.
- Periodieke controle op vroege tekenen of symptomen van nefrotisch syndroom zoals oedeem, proteïnurie en verminderde nierfunctie.
- Voorzichtigheid in de aanwezigheid van hartaandoeningen.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2.* Rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.4. Immunomodulatoren gebruikt bij multiple sclerose

De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*.

Hier worden alemtuzumab, de anti-CD20-monoklonale antilichamen, dimethylfumaraat, glatirameer, natalizumab, sfingo-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren en teriflunomide besproken.

De interferonen gebruikt bij MS worden besproken in *12.3.2.3.2.*

12.3.2.4.1. Alemtuzumab

Alemtuzumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen het glycoproteïne CD52 op het oppervlak van de lymfocyten.

Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Contra-indicaties

- HIV-infectie.
- Actieve infectie.

- Niet-gecontroleerde hypertensie.
- Voorgeschiedenis van beroerte, angina pectoris, myocardinfarct.
- Coagulopathie, inname van antiaggregantia of anticoagulantia.
- Andere gelijktijdige auto-immuunziekten naast MS.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties, ook listeriose met risico op listeria-meningitis.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), cytomegalievirus en Epstein-Barr-virus.
- Hematologische stoornissen.
- Infuusgerelateerde reacties meestal 1-3 dagen na de infusie: hemorragische beroerte, myocardinfarct, myocardischemie, trombocytopenie en pulmonale alveolaire bloeding.
- Auto-immuunaandoeningen: immuungemedieerde trombocytopenische purpura, schildklierstoornissen, nefropathie, hepatitis, hemofagocytaire lymfohistiocytose (tot 4 jaar na behandeling), pneumonitis (tot 1 maand na infuus), cholecystitis (tot 2 maand na infuus).
- Ernstige cardiovasculaire reacties (o.a. myocardinfarct, cerebrovasculair accident).

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van alemtuzumab tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en gedurende 4 maanden na de behandeling.
- Levende vaccins worden afgeraden bij het kind tot de leeftijd van 1 jaar, indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van alemtuzumab tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Bij vrouwen: jaarlijkse screening op het humaan papillomavirus.
- Voorafgaande opsporing van hepatitis B en hepatitis C wordt soms aangeraden.
- Vaccinatie tegen herpes zoster is vereist vóór de behandeling bij patiënten die niet beschermd zijn.
- Voedingsadviezen om listeriosis te voorkomen is belangrijk: vermijden van rauw vlees, niet gepasteuriseerde melkproducten en zachte kaas.
- Controleer labo en klinisch voor het optreden van nieuwe auto-immuunaandoeningen.
- **Informeer patiënt over de mogelijkheid van late reacties en complicaties (zie ongewenste effecten).**
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.4.2. Anti-CD20-monoklonale antilichamen

Ocrelizumab, ofatumumab en ublituximab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen B-lymfocyten met CD20-expressie. Ocrelizumab en ublituximab worden intraveneus toegediend. Ofatumumab wordt subcutaan toegediend.
Rituximab, ook een antilichaam gericht tegen het CD-20 antigeen, wordt vermeld in *13.2.1.*. De plaats bij artritis wordt besproken in *9.2.*.

Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken

in *10.14.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Ernstige immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en hepatitis B.
- Infuusgerelateerde reacties of injectiegerelateerde reacties.
- Signaal van immuungemedieerde colitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
  - Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en na de behandeling. Ocrelizumab tot 12 maanden erna, ofatumumab tot 6 maanden erna en ublituximab tot 4 maanden erna.
  - Vaccinatie van zuigelingen van moeders die toch tijdens de zwangerschap met ofatumumab zijn behandeld: overleg tussen neuroloog en vaccinator is noodzakelijk.
- Borstvoeding:
  - Ofatumumab, ocrelizumab: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen
  - Ublituximab: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit middel tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten gescreend te worden op hepatitis B.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunomodulatoren nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.4.3. Cladribine

Cladribine behoort tot de purine-analogen en remt de synthese en het herstel van DNA. Het gaat hier om de orale vorm van cladribine.

Plaatsbepaling

- Cladribine voor orale toediening wordt gebruikt bij multiple sclerose [*zie 10.14.*].[66]
- Andere farmaceutische vormen van cladribine en andere purine-analogen zijn vergund voor de behandeling van hematologische maligniteiten (*zie 13.1.2.2.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose (zie SKP).

Contra-indicaties

- HIV-infectie.
- Actieve infectie.
- Immunodeficiëntie, immunosuppressie.
- Actieve maligniteit.
- Matige of ernstige nierfunctiestoornis.
- Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (bv. herpes zoster).
- Mogelijk verhoogd risico op kanker.
- Hematologische stoornissen (lymfopenie), soms hepatotoxiciteit.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Huiduitslag, alopecia.

Zwangerschap en borstvoeding

- Cladribine is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling en tot 1 week na de laatste dosis cladribine.
- **Bij de vrouw** is anticonceptie aangewezen tijdens de behandeling en tot 6 maanden nadien. **Mannen** moeten een condoom gebruiken tijdens en tot 6 maanden na hun behandeling.

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling: screening op tuberculose en hepatitis B en C. Ook moet volgens de SKP een baseline MRI uitgevoerd worden.
- Vaccinatie tegen herpes zoster wordt aanbevolen vóór de behandeling bij patiënten die niet beschermd zijn.
- Zwangerschap moet uitgesloten worden vóór de start van de behandeling.
- Patiënten moeten geadviseerd worden om de standaardscreeningsrichtlijnen voor kanker te volgen.
- Cladribine mag niet gestart worden binnen 4 tot 6 weken na vaccinatie met een levend vaccin. Levende vaccins moeten vermeden worden tijdens de behandeling en na de behandeling zolang de aantallen witte bloedcellen niet hersteld zijn.

12.3.2.4.4. Fumaarzuuresters

Dimethylfumaraat en tegomilfumaraat zijn “prodrugs” van monomethylfumaraat, dat immunomodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen heeft.

Plaatsbepaling

- Voor dimethylfumaraat (Tecfidera® en generieken) en tegomilfumaraat bij multiple sclerose: *zie 10.14.*. Beide worden omgezet tot monomethylfumaraat, en daarom wordt een vergelijkbaar werkzaamheids- en veiligheidsprofiel verwacht.
- Dimethylfumaraat (Skilarence®) kan gebruikt worden bij matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen.[67] De plaats van dimethylfumaraat ten opzichte van andere behandelingen is niet duidelijk (*zie 15.8.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Dimethylfumaraat (Tecfidera® en generieken) en tegomilfumaraat: bepaalde vormen van multiple sclerose.
- Dimethylfumaraat (Skilarence®): matige tot ernstig vormen van plaque psoriasis die systemische behandeling vereisen.

Contra-indicaties

- Dimethylfumaraat (Tecfidera® en generieken) en tegomilfumaraat (voor MS):
  - Vermoede of bevestigde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Dimethylfumaraat, Skilarence® (voor psoriasis):
  - Ernstige gastro-intestinale stoornissen.
  - Ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpes zoster en zelden progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Flushing, warmte-opwellingen, huidreacties, brandend gevoel.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Lymfopenie leukopenie, leverfunctiestoornissen.
- Nierstoornissen, waaronder zelden Fanconi-syndroom.
- Anafylactische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het gebruik van de fumaarzuuresters tijdens het 1e trimester is waarschijnlijk veilig. Het risico is onbekend bij gebruik tijdens het 2e en 3e trimester.
- Borstvoeding:
  - Het gebruik tijdens de borstvoeding is waarschijnlijk veilig. Indien men de blootstelling van de zuigeling verder wil beperken, kan worden overwogen de borstvoeding 2 à 3 uur na de inname te geven.

Bijzondere voorzorgen

- Volledig bloedbeeld (vooral lymfocyten), lever- en nierfunctie vóór en regelmatig tijdens de behandeling controleren.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.4.5. Glatirameer

Glatirameeracetaat is een synthetisch polypeptide dat gelijkenis vertoont met myeline.

Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties; leverfunctiestoornissen.
- Frequent reacties op de injectieplaats en zeldzame gevallen van lipoatrofie en necrose van de huid.
- Ernstige (systemische) overgevoeligheidsreacties. Anafylactische reacties, mogelijk fataal, kunnen zelfs maanden tot jaren na het begin van de behandeling optreden.
- Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, dagen tot jaren na het begin van de behandeling.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik tijdens zwangerschap: beperkte maar geruststellende gegevens.
- Borstvoeding: gebruik is waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- De eerste symptomen van anafylaxie kunnen lijken op die van een post-injectiereactie, wat herkenning kan vertragen.
- Voorzichtigheid bij patiënten met een bestaande hartaandoening (in kader van cardiale symptomen bij overgevoeligheidsreacties).
- Monitoring van de nierfunctie is volgens de SKP nodig bij nierinsufficiëntie (theoretisch risico op afzetting van immuuncomplexen in de nierglomeruli).

12.3.2.4.6. Natalizumab

Natalizumab, een monoklonaal antilichaam, bindt met adhesiemoleculen (integrinen) op leukocyten en verhindert op deze manier de transmigratie door het endotheel naar ontstoken parenchymweefsel en onderdrukt mogelijk ook de aanwezige ontsteking.

Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Contra-indicaties

- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Patiënten met een verhoogd risico op een opportunistische infectie, inclusief immunogecompromitteerde patiënten.
- Combinatie met andere ziektemodificerende behandelingen (*Disease modifying therapies*).
- Actieve maligniteiten (uitgezonderd cutaan basaalcelcarcinoom).

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Hematologische stoornissen; verhoogd risico op infecties; hepatotoxiciteit.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpesinfecties en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Het risico op PML lijkt toe te nemen met de behandelduur, met name na 2 jaar.
- Zeldzame gevallen van acute retinale necrose veroorzaakt door een herpesvirus.
- Gastro-intestinale stoornissen, dyspneu, artralgie, pruritus, uitslag, urticaria.
- Infuusgerelateerde reacties; overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik tijdens zwangerschap: beperkte maar geruststellende gegevens.
- Indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap, wordt toediening van levende vaccins bij het kind afgeraden tot de leeftijd van 1 jaar.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van natalizumab tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Er is materiaal voor de patiënt beschikbaar met belangrijke veiligheidsinformatie over PML.
- Bij symptomen van acute retinale necrose zoals verminderde gezichtsscherpte, roodheid en pijnlijk oog

moet de patiënt doorverwezen worden.
- Alertheid voor symptomen van trombocytopenie.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.4.7. Sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren

Het gaat om fingolimod, ozanimod, ponesimod en siponimod.
Etrasimod wordt besproken in *12.3.2.7.6.*.

Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt bij multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*.
- De plaatsbepaling van ozanimod en etrasimod bij colitis ulcerosa wordt besproken in *3.7.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.
- Ozanimod: ook matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Actieve infectie.
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Ernstige cardiovasculaire events in de voorgaande 6 maanden (bv. myocardinfarct, beroerte, hartfalen).
- Hartgeleidingsstoornissen (bv. atrioventriculaire blok); risicofactoren voor verlengd QT-interval (*zie Inl.6.2.2.*).
- Fingolimod: ook ernstige hartartimieën.
- Ponesimod: ook matige leverinsufficiëntie (SKP).
- Siponimod: ook overgevoeligheid voor pinda, soja; "trage metaboliseerders" voor CYP2C9; voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie of cryptokokkenmeningitis.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpesinfecties en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (vooral huidkanker).
- Hematologische stoornissen (vooral lymfopenie); leverfunctiestoornissen.
- Macula-oedeem, perifeer oedeem, convulsies.
- Hypertensie; bij de start van de behandeling bradycardie en atrioventriculair blok; zelden posterieure reversibele encefalopathie syndroom.
- Fingolimod: ook diarree, depressie, migraine, dyspneu, eczeem, alopecie, pruritus, verhoogde triglyceridenwaarden, acuut leverfalen.
- Ponesimod: ook depressie, slapeloosheid, angst, vertigo, gevoelloosheid, slaperigheid, migraine, dyspneu, dyspepsie, musculoskeletale pijn, hypercholesterolemie, stijging CRP.
- Siponimod: ook diarree, musculoskeletale pijn.
- Ozanimod, ponesimod, siponimod: ook abnormale longfunctietesten.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Gebruik tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd omwille van mogelijke teratogeniteit.**
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en na de behandeling. Fingolimod: tot 2 maanden erna, ozanimod: tot 3 maanden erna, ponesimod: tot 1 week erna, siponimod: tot 10 dagen erna.
- Borstvoeding: er zijn beperkte gegevens bij de mens. Gebruik tijdens de borstvoeding wordt afgeraden.

Interacties

- Voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van bepaalde antiaritmica, bradycardiserende geneesmiddelen en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Ozanimod: vermijd gelijktijdig gebruik van BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*)-remmers en MAO-B (Monoamine oxidase B) remmers.
- Siponimod is een substraat van CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Het risico van interacties is ook afhankelijk van het CYP2C9-genotype van de patiënt (zie SKP).

Bijzondere voorzorgen

- Nodige analyses vóór de aanvang en/of tijdens de behandeling: o.a. CYP2C9-genotype (voor siponimod), zwangerschapstest, antilichamen voor varicella-zostervirus, oftalmologisch onderzoek, ECG, huidonderzoek, bloeddruk. Voor meer details: zie SKP.
- Bij staken van de behandeling: verhoogd risico op ernstige exacerbaties van MS, herstel van lymfocytenaantal kan meerdere weken duren.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.4.8. Teriflunomide

Teriflunomide is de actieve metaboliet van leflunomide, een immunomodulator met anti-inflammatoire eigenschappen, gebruikt bij reumatoïde artritis (*zie 9.2.3.*).

Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Hematologische stoornissen, levertoxiciteit, gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree, nausea).
- Hypertensie, haaruitval, zelden ernstige huidreacties.
- Perifere neuropathie.
- Respiratoire problemen (o.a. interstitieel longlijden, zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omwille van mogelijke teratogeniteit.**
- **Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 2 jaar na stoppen van de behandeling.**
- Voordat een vrouw probeert zwanger te worden moet de teriflunomide-plasmaconcentratie lager zijn dan

0,02 mg/l, bij 2 opeenvolgende metingen met een interval van minstens 14 dagen.
- **Teriflunomide is ook gecontra-indiceerd gedurende de periode van borstvoeding.**

Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.
- Versnelde excretie van teriflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.
- Teriflunomide is een inductor van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.5. Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)

12.3.2.5.1. JAK-inhibitoren

Hier worden inhibitoren van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK) besproken. JAK's zijn intracellulaire enzymen die signalen van cytokines of groeifactoren overbrengen die betrokken zijn bij een breed scala aan celprocessen, waaronder inflammatoire responsen, hematopoëse en immuunsurveillance.
De JAK-familie van enzymen heeft vier leden: JAK1, JAK2, JAK3 en TYK2. De variabele selectiviteit van de verschillende JAK-inhibitoren heeft gevolgen voor zowel hun werkzaamheid als bijwerkingsprofiel. Verschillende vaak gebruikte JAK-inhibitoren grijpen aan op JAK1 en/of JAK2. De selectieve TYK2-inhibitor deucravacitinib onderscheidt zich door een uniek werkingsmechanisme. Ritlecitinib is een selectieve remmer van JAK3 en TEC-kinasen.

Plaatsbepaling

- Deze proteïnekinase-inhibitoren worden soms bij chronische artritis gebruikt als targeted DMARD's wanneer de conventionele DMARD's niet voldoende verbetering geven (*zie 9.2.*), bij colitis ulcerosa en ziekte van Crohn (*zie 3.7.*), bij matige en ernstige vormen van atopische dermatitis, bij alopecia areata (*zie Folia december 2024*) en bij psoriasis (*zie 15.8.*).
- In de SKP wordt aanbevolen de JAK-inhibitoren alleen voor te schrijven aan bepaalde patiënten wanneer er geen geschikte alternatieven zijn (*zie ook Folia december 2022*). Deze aanbeveling werd niet opgenomen in de SKP van deucravacitinib, de eerste selectieve TYK2-inhibitor, dat een milder veiligheidsprofiel lijkt te hebben dan de andere JAK-inhibitoren.
- Proteïnekinase-inhibitoren die gebruikt worden in de oncologie worden vermeld in *13.2.3.*. De JAK-inhibitor ruxolitinib wordt naast oncologische indicaties ook gebruikt bij de behandeling van *graft versus host disease*.

12.3.2.5.1.1. Inhibitoren van JAK 1/2/3
Abrocitinib, filgotinib en upadacitinib remmen voornamelijk JAK1.
Baricitinib heeft JAK1 en JAK2 als primaire targets.
Tofacitinib remt voornamelijk JAK1 en JAK3, en in mindere mate ook JAK2.
Ritlecitinib remt voornamelijk JAK3 en ook kinases van de TEC-familie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Abrocitinib: atopische dermatitis.
- Baricitinib: bepaalde vormen van artritis, atopische dermatitis en alopecia areata.
- Filgotinib: bepaalde vormen van reumatoïde artritis en colitis ulcerosa.

- Ritlecitinib: alopecia areata.
- Tofacitinib: bepaalde vormen van artritis en colitis ulcerosa.
- Upadacitinib: bepaalde vormen van artritis, atopische dermatitis, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, reuscelarteriitis, ernstige alopecia areata en non-segmentale vitiligo.

Contra-indicaties

- Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose.
- **Zwangerschap.**
- Ritlecitinib, tofacitinib en upadacitinib: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (vooral zona).
- Lipidenstoornissen, stijging creatinekinase.
- Hematologische stoornissen (neutropenie, trombocytose).
- Gastro-intestinale stoornissen, diverticulitis met risico van perforatie, leverstoornissen.
- Veneuze trombo-embolie, met inbegrip van diepe veneuze trombose en longembool.
- Verhoogd risico op cardiovasculaire events (waaronder myocardinfarct) vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Verhoogd risico op ernstige infecties vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Verhoogd risico op kanker (vooral longkanker en lymfoom) vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Ritlecitinib: ook potentieel risico op neurotoxiciteit.
- Tofacitinib: ook hoofdpijnen en hypertensie.
- Upadacitinib: ook hoest.

Zwangerschap en borstvoeding

- Deze JAK-inhibitoren zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Volgens de SKP is een betrouwbare anticonceptie vereist tijdens de behandeling en tot 1 week na de behandeling voor baricitinib en filgotinib; en tot 4 weken na de behandeling voor abrocitinib, tofacitinib, ritlecitinib en upadacitinib.
- Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.

Interacties

- Abrocitinib is een substraat van CYP2C19 en CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Ritlecitinib is een matige inhibitor van CYP3A4 en CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Tofacitinib en upadacitinib zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- Voorzichtigheid bij risicofactoren voor veneuze trombo-embolie.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.5.1.2. Inhibitoren van TYK2

Het gaat om de selectieve inhibitor van tyrosinekinase 2 (TYK2) deucravacitinib.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Matige tot ernstige psoriasis.

Contra-indicaties

- Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose.

Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (vooral bovenste luchtweginfecties en herpes-simplexinfecties).
- Een mogelijk verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Orale ulceratie.
- Acneïforme rash, folliculitis.
- Stijging creatinekinase.
- De ernstige cardiovasculaire bijwerkingen van de andere JAK-inhibitoren werden niet waargenomen in studies met deucravacitinib. De veiligheid op lange termijn is nog onduidelijk.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In afwachting van meer gegevens over het kankerrisico van deucravacitinib, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2.* rubriek "*Bijzondere voorzorgen*".

12.3.2.6. Complement-inhibitoren

12.3.2.6.1. Inhibitoren van C5

Indicaties (synthese van de SKP)

- Crovalimab
  - Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH).
- Eculizumab en ravulizumab
  - Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie.
  - Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom.
  - (Refractaire) gegeneraliseerde *myasthenia gravis* bij anti-AChR-positieve patiënten.
  - Recidiverend verloop van neuromyelitis optica-spectrumstoornis.
  - Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).
- Zilucoplan
  - *Add-on* therapie bij volwassenen met anti-AChR+ gegeneraliseerde *myasthenia gravis*.

Contra-indicaties

- Meningokokkeninfectie; patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken.
- Vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (o.a.meningokokkeninfecties, gedissemineerde gonokokkeninfecties, bovenste luchtweginfecties).
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Injectie- of infuusgerelateerde reacties.
- Artralgie.
- Crovalimab: ook type III-overgevoeligheidsreacties, rash,asthenie.
- Eculizumab: ook hematologische stoornissen, hypertensie, rash, pruritus, alopecie, psychische stoornissen (vooral insomnia), myalgie.
- Ravulizumab: ook hypertensie, rash, pruritus, urticaria, myalgie, asthenie.
- Zilucoplan: ook morfea, verhoogde lipase en amylase.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen gedurende de behandeling met eculizumab en tot 5 maanden na de laatste dosis, en voor ravulizumab tot 8 maanden na het stoppen van de behandeling.
- Borstvoeding: 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).

Bijzondere voorzorgen

- Profylactische zorg bestaat o.a. uit vaccinaties tegen meningokokken (ACWY en B) en bij patiënten jonger dan 18 jaar tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokken.
- Vaccinatie kan het complementsysteem activeren en zo de onderliggende ziekte tijdelijk verergeren bij gebruik van C5-inhibitoren. Monitoring van ziektesymptomen na vaccinatie is aanbevolen.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Bij C5-remmers met PNH als indicatie is nauwgezette opvolging op tekenen van ernstige intravasculaire hemolyse vereist na staken van de behandeling, met een opvolgperiode van minstens 8 tot 16 weken afhankelijk van de SKP.
- Crovalimab: wees alert op type III-overgevoeligheidsreacties in de eerste 30 dagen na de overstap van eculizumab of ravulizumab naar crovalimab (of omgekeerd). Deze reacties kunnen zich uiten als artralgie en andere musculoskeletale en bindweefselaandoeningen, huiduitslag en andere huid- of onderhuidaandoeningen, koorts, asthenie/vermoeidheid, gastro-intestinale klachten, hoofdpijn en axonale neuropathie.

12.3.2.6.2. Inhibitoren van C3

Pegcetacoplan remt de activatie van C3 van het complementsysteem.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie.
- C3-glomerulopathie.
- Primaire immuuncomplex-gemedieerde membranoproliferatieve glomerulonefritis.

Contra-indicaties

- Infectie met ingekapselde bacteriën, waaronder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*, die niet kon worden genezen.
- Patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae*, tenzij ze tot 2 weken na de vaccinatie een profylactische behandeling krijgen met geschikte antibiotica.

- Een erfelijke fructose-intolerantie.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (vooral bovenste-luchtweginfectis, urineweginfectie).
- Injectiegerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie).
- Hemolyse.
- Hypokaliëmie, verhoogde leverenzymen.
- Hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, nierstoornissen, vaccinatiecomplicatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 8 weken na de behandeling.
- Borstvoeding: 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).

Bijzondere voorzorgen

- Vaccinatie tegen meningokokken (ACWY en B), pneumokokken en *Haemophilus influenzae*, ten minste 2 weken voor de start van de behandeling.
- Regelmatige controle op tekenen van hemolyse, inclusief het meten van LDH-waarden.
- Mogelijke interferentie met silica reagentia in coagulatiepanels met verlengde aPTT als gevolg.
- Regelmatige controle van de nierfunctie (polyethyleenglycol-stapeling).
- Bij stopzetting van pegcetacoplan, controle voor hemolyse gedurende ten minste 8 weken na de laatste dosis. Overweeg langzaam afbouwen.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.6.3. Inhibitoren van factor B

Indicaties (synthese van de SKP)

- Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie.
- C3-glomerulopathie.

Contra-indicaties

- Infectie met ingekapselde bacteriën, waaronder *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type B, die niet kon worden genezen.
- Patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken en pneumokokken, tenzij het risico van uitstel van behandeling opweegt tegen het risico van het ontwikkelen van een infectie door deze ingekapselde bacteriën.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (vooral luchtweginfecties, urineweginfectie).
- Gastro-intestinale ongewenste effecten, hoofdpijn, artralgie, urticaria.
- Thrombocytopenie.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- Iptacopan is een substraat van CYP2C8 *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Vaccinatie tegen meningokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae* type B, ten minste 2 weken voor de start van de behandeling.
- Regelmatige controle op tekenen van hemolyse, inclusief het meten van LDH-waarden.
- Bij stopzetting van iptacopan, controle voor hemolyse gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis.
- Iptacopan wordt door de SKP niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

12.3.2.7. Diverse immunomodulatoren

12.3.2.7.1. Abatacept

Abatacept verhindert de activering van T-lymfocyten, en vermindert zo de productie van o.a. bepaalde cytokines.

Plaatsbepaling

- In verband met reumatoïde artritis, *zie 9.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde, psoriatische en juveniele artritis.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML).
- Hoofdpijn, nausea: frequent.
- Infuusreacties (bv. hoofdpijn, duizeligheid, bloeddrukverhoging).

Zwangerschap en borstvoeding

- Weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 14 weken na de behandeling.
- Borstvoeding: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van abatacept tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van abatacept moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax); indien tuberculose aanwezig is, dienen tuberculostatica gestart te worden vóór het starten van abatacept.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".*

12.3.2.7.2. Anifrolumab

Anifrolumab is een antagonist van de type I-interferonreceptor.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Aanvullende therapie voor de behandeling van matige tot ernstige systemische lupus erythematosus.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Luchtweginfecties, zona.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker.
- Infuusgerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van anifrolumab tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.7.3. Apremilast

Apremilast is een fosfodiësterase type 4-inhibitor.

Plaatsbepaling

- In verband met psoriasis: *zie 15.8*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van psoriasis en psoriasisartritis.
- Mondzweren die verband houden met de ziekte van Behçet.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Gastro-intestinale stoornissen met soms zeer ernstige diarree en braken, verminderde eetlust, rugpijn, migraine.
- Slapeloosheid, depressie, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag.

Zwangerschap en borstvoeding

- Apremilast is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van apremilast tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Apremilast is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Regelmatige controle van het lichaamsgewicht bij patiënten met ondergewicht.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2.*

Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

12.3.2.7.4. Belimumab

Belimumab is een monoklonaal antilichaam tegen het eiwit BlyS (een B-celoverlevingsfactor).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve systemische *lupus erythematosus*.
- Actieve lupusnefritis.

Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Actieve infectie.
- Vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van lantente virussen zoals bij herpes zoster en progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML).
- Leukopenie, gastro-intestinale stoornissen, pijn in extremiteiten, migraine.
- Overgevoeligheidsreacties, infuus-of injectiegerelateerde reacties; zelden Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.
- Depressie, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag.

Zwangerschap en borstvoeding

- Belimumab is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare contraceptie is vereist tijdens en tot 4 maanden na de behandeling.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van belimumab tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Pneumokokkenvaccinatie is te overwegen vóór de start van de behandeling.
- Alertheid voor depressie en suïcidaliteit.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.7.5. Efgartigimod alfa

De FcRn-remmer efgartigimod alfa blokkeert de binding van IgG aan de neonatale Fc-receptor FcRn. Dit leidt tot een daling van totale IgG en pathogene auto-antilichamen zoals anti-AChR.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren.
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP).

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Luchtweginfecties, urineweginfecties.
- Injectiereacties en overgevoeligheidsreacties. Meldingen van anafylactische reacties.
- Myalgie, hoofdpijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- Geen gegevens bij de mens: alleen te overwegen bij zwangere vrouwen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.
- Alleen te overwegen bij vrouwen die borstvoeding geven als het klinisch voordeel opweegt tegen de risico's.

Interacties

- Efgartigimod alfa kan de concentratie van geneesmiddelen (immunoglobulineproducten, monoklonale antilichamen of antilichaamderivaten) verlagen die het humane Fc-domein van IgG bevatten. Een behandeling met deze geneesmiddelen dient uitgesteld te worden tot 2 weken na de laatste toediening van efgartigimod alfa.

Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2.* Rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.7.6. Etrasimod

Etrasimod behoort tot de sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptormodulatoren. De andere S1P receptor modulatoren die multiple sclerose als indicatie hebben, worden besproken in *12.3.2.4.7.*. De S1P receptormodulator ozanimod heeft volgens de SKP naast multiple sclerose ook colititis ulcerosa als indicatie. Etrasimod heeft volgens de SKP alleen colitis ulcerosa als indicatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Matig tot ernstige actieve colitis ulcerosa.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Actieve infectie.
- Immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Ernstige cardiovasculaire events in de voorgaande 6 maanden (bv. myocardinfarct, beroerte, hartfalen).
- Hartgeleidingsstoornissen (bv. atrioventriculaire blok); risicofactoren voor verlengd QT-interval (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpesinfecties en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (vooral huidkanker).
- Hematologische stoornissen (vooral lymfopenie); leverfunctiestoornissen; hypercholesterolemie.
- Visusstoornissen, macula-oedeem.
- Hypertensie; bij de start van de behandeling bradycardie en atrioventriculair blok; zelden posterieure reversibele encefalopathie syndroom.
- Abnormale longfunctietesten.

Interacties

- Voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van bepaalde antiaritmica, bradycardiserende geneesmiddelen en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Etrasimod is een substraat voor CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd** omwille van mogelijke teratogeniteit.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens de behandeling en ten minste tot 14 dagen na stopzetting.
- Gebruik tijdens de borstvoeding is **gecontra-indiceerd**.

Bijzondere voorzorgen

- Nodige analyses vóór de aanvang en/of tijdens de behandeling: o.a. zwangerschapstest, oftalmologisch onderzoek, ECG, huidonderzoek, bloeddruk. Voor meer details: zie SKP.
- Patiënten die etrasimod gebruiken mogen zich niet blootstellen aan de zon gezien een mogelijk risico op huidtumoren.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.7.7. Rozanolixizumab

De FcRn-remmer rozanolixizumab blokkeert de binding van IgG aan de neonatale Fc-receptor FcRn. Dit leidt tot een daling van totale IgG en pathogene auto-antilichamen zoals anti-AChR en anti-MuSK.

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* therapie bij volwassenen met AChR-positieve of MuSK-positieve gegeneraliseerde myasthenia gravis.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, bovenste luchtweginfecties, gastro-intestinale stoornissen, koorts.
- Uitslag, angio-oedeem, artralgie.
- Reacties op de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Geen gegevens bij de mens: alleen te overwegen bij zwangere vrouwen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.
- Alleen te overwegen bij vrouwen die borstvoeding geven als het klinisch voordeel opweegt tegen de risico's.

Interacties

- Rozanolixizumab kan de concentratie van geneesmiddelen (bv. monoklonale antilichamen, intraveneus immunoglobuline en Fc–peptide-fusie-eiwitten) verlagen die het humane Fc-domein van IgG bevatten. Een behandeling met deze geneesmiddelen dient uitgesteld te worden tot 2 weken na de laatste toediening van rozanolixizumab.

Bijzondere voorzorgen

- Meldingen van aseptische meningitis na behandeling met rozanolixizumab. Het wordt aangeraden om te letten op symptomen van meningitis: hoofdpijn, koorts, stijve nek, misselijkheid en braken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2.* rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.7.8. Tezepelumab

Tezepelumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de cytokine thymisch stromaal lymfopoëtine (TSLP).

Plaatsbepaling

- In verband met astma, *zie 4.1.*. De plaats van tezepelumab is onduidelijk. Het wordt gebruikt bij ernstige astma na falen van klassieke behandelingen (*zie Folia maart 2023*).
- In verband met chronische rinosinusitis met neuspoliepen, *zie 17.3.* en Folia december 2025).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van ernstige astma dat onvoldoende onder controle is vanaf de leeftijd van 12 jaar.
- Aanvullende therapie op intranasale corticosteroïden voor de behandeling van volwassenen met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, bij wie systemische corticosteroïden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole bieden.

Contra-indicaties

- Ernstige infectie.

Ongewenste effecten

- Faryngitis, rash, artralgie, reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie). Soms ook dagen na de toediening.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van tezepelumab tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Tezepelumab mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute astma-exacerbaties.
- Abrupt stoppen van corticosteroïden (eender welke toedieningsweg) na de start van tezepelumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroïden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- Bij de ontwikkeling van een ernstig cardiaal voorval, moet de behandeling worden gestopt.
- Patiënten met bestaande worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling met tezepelumab opstart.
- Gelijktijdige vaccinaties met levende vaccins moet vermeden worden.

12.3.2.7.9. Vedolizumab

Vedolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen α4β7-integrine.

Plaatsbepaling

- In verband met ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa*: *zie 3.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa*.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (bv. nasofaryngitis).
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Infuusreacties, gastro-intestinale stoornissen, hemorroïden, anaal abces, anusfissuur, huidreacties, artralgie, pijn (rug, ledematen), spierspasmen.
- Hypertensie, paresthesie, zelden anafylactische reacties gaande tot shock.

Zwangerschap en borstvoeding

- Weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 18 weken na de behandeling.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij de zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsupressie) [*zie Folia maart 2021*].
- Borstvoeding: gebruik is waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet utgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.3.2.7.10. Voclosporine

Voclosporine remt de activering van T-lymfocyten via de inhibitie van calcineurine. Andere calcineurine-inhibitoren, die in de SKP o.a. orgaantransplantatie als indicatie hebben, worden besproken in *12.3.1.4.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve lupus nefritis.

Ongewenste effecten

- Nefrotoxiciteit, hyperkaliëmie.
- Hypertensie, infecties, anemie.
- Gastro-intestinale stoornissen, tandvleeshyperplasie.
- Alopecie, hypertrichose.
- Neurotoxiciteit zoals tremor en convulsies.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van voclosporine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van voclosporine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Voclosporine is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatig controleren van de nierfunctie en kaliumgehalte.
- Bloeddruk moet gevolgd worden.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt

worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

12.4. Allergie

In dit hoofdstuk worden besproken:
- H_1-antihistaminica
- middelen voor desensibilisatie.

De aanpak van anafylactische reacties wordt besproken *in Inl.7.3.*

12.4.1. H_1-antihistaminica

Hier worden de H_1-antihistaminica die systemisch worden toegediend, besproken. De antihistaminica voor gebruik op de huid worden vermeld in *15.3.* De H_1-antihistaminica voor oftalmologisch of nasaal gebruik worden besproken in respectievelijk *16.2.3. en 17.3.2.3.*.

Plaatsbepaling

- Sommige antihistaminica passeren de bloed-hersenbarrière en geven daardoor sedatie: de zogenaamde "sederende antihistaminica" of eerste generatie H_1-antihistaminica (*zie 12.4.1.2.*, *12.4.1.3.1.* en *12.4.1.3.2.*). Andere passeren ze nauwelijks en geven daardoor minder sedatie: de zogenaamde "weinig sederende antihistamincia" of tweede generatie H_1-antihistaminica (*zie 12.4.1.1.*). Sedatie is echter zeer individueel, en ook afhankelijk van de inname van andere sederende geneesmiddelen of alcohol.
- Allergische rinoconjunctivitis (hooikoorts)
  - Orale behandeling orale H_1-antihistaminica zijn werkzaam op de meeste klachten, maar het effect op de neuscongestie is vaak beperkt.[68] Richtlijnen bevelen in het algemeen weinig sederende antihistaminica aan en niet de sederende antihistaminica wegens minder ongewenste effecten.[69] [68] Montelukast is een optie na falen van andere geneesmiddelen of intolerantie, maar er zijn weinig gegevens over de werkzaamheid en er bestaat een risico op neuropsychiatrische ongewenste effecten.[68]
  - Nasale behandeling: nasale corticosteroïden (*zie 17.3.2.3.1.*) zijn het meest werkzaam, zowel op de rinitisklachten als op de conjunctivitissymptomen.[70] Nasale antihistaminica (*zie 17.3.2.3.2.*) zijn even doeltreffend als orale antihistaminica op de neussymptomen[71] ; ze werken sneller dan orale antihistaminica en dan nasale corticosteroïden[70] ; op de oogsymptomen hebben ze weinig effect.[70] Nasale vasoconstrictoren (*zie 17.3.2.2.*) kunnen eventueel kortdurend (5 à 7 dagen) gebruikt worden om de neuscongestie te verminderen.
  - Oftalmologische behandeling: toediening in het oog van anti-allergica (*zie 16.2.3.*) kan overwogen worden wanneer de conjunctivitisklachten storend blijven ondanks de andere behandelingen; H_1-antihistaminica en cromoglicaat worden gebruikt.[72] Lokaal gebruik van corticosteroïden (*zie 16.2.1.*) houdt een belangrijk risico in van cataract en verhoogde oogdruk/glaucoom. Dit risico kan ingeperkt worden door een zo kort mogelijke behandelingsduur.[72] Lokaal gebruikte corticosteroïden worden bij hooikoorts beschouwd als tweedehandsbehandeling bij ernstige klachten.[72] De gegevens over de werkzaamheid van NSAID's voor oftalmologisch gebruik (*zie 16.2.2.*) bij allergische conjunctivitis zijn beperkt; ze geven vaak aanleiding tot brandende oogpijn.[72] [73]
  - Sublinguale desensibilisatie t.o.v. graspollen-allergenen ter preventie van allergische rinitis en conjunctivitis heeft een beperkte meerwaarde na falen van de klassieke middelen.[74] [75]
- Onderbouwde indicaties van H_1-antihistaminica
  - Symptomatische behandeling van allergische rinoconjunctivitis (zie hierboven), van urticaria[76] , en van weinig ernstige allergische of pseudo-allergische reacties door geneesmiddelen, voedsel of andere stoffen.[76]
  - Bewegingsziekte met nausea en braken (*zie 17.2.3. en Folia mei 2023*): als niet-medicamenteuze

maatregelen onvoldoende zijn, zijn sederende H_1-antihistaminica een optie als preventieve maatregel voor wie gevoelig is voor bewegingsziekte (reisziekte). Wegens hun sederende effecten, zijn ze slechts uitzonderlijk te gebruiken bij kinderen en enkel bij kinderen ouder dan 2 jaar.[77] De indicatie "bewegingsziekte" wordt in de SKP vermeld voor de specialiteiten op basis van cinnarizine (*zie 1.10.*), dimenhydrinaat en meclozine. De vaste associatie cinnarizine + dimenhydrinaat (Arlevertan®) heeft reisziekte niet als indicatie in de SKP.

    - Nausea en braken bij zwangerschap (*zie 3.4. en Folia maart 2020*): wanneer niet-medicamenteuze maatregelen niet volstaan, kunnen bij lichte tot matige klachten doxylamine (enkel beschikbaar in combinatie met pyridoxine) of meclozine (off-label) gebruikt worden.[78] Doxylamine en meclozine hebben sedatieve en anticholinerge effecten waarmee moet rekening worden gehouden bij de moeder.
- Niet of onvoldoende onderbouwde indicaties van H_1-antihistaminica
    - Jeuk te wijten aan andere aandoeningen dan urticaria zoals atopische dermatitis.[79]
    - Asthma bronchiale: reageert niet op H_1-antihistaminica (ook niet op ketotifen).[80]
    - Acute of chronische hoest bij kinderen en volwassenen.[81 82]
    - Slapeloosheid of angst (difenhydramine, hydroxyzine) H_1-antihistaminica hebben een negatieve risico-batenverhouding in deze indicatie wegens het gebrek aan studies en sterk sederende en anticholinerge effecten.
    - Vertigo en duizeligheid bij sommige labyrintafwijkingen: *zie 17.2.2.*
    - Veralgemeende allergische reacties zoals anafylactische shock: de toediening van H_1-antihistaminica heeft slechts een beperkte rol en toediening van adrenaline is veel belangrijker[83] (*zie Inl.7.3.*).
- De associaties van een H_1-antihistaminicum met een sympathicomimeticum: sympathicomimetica kunnen ernstige ongewenste effecten veroorzaken terwijl hun werkzaamheid hooguit zeer beperkt is; ze hebben bijgevolg een negatieve risico-batenverhouding (*zie 17.3.1.2.*, *Folia november 2023* en *Folia maart 2024*).
- Aanwending van antihistaminica op de huid (*zie 15.3.*) heeft een hoog risico op overgevoeligheid en fotosensibilisatie.

Contra-indicaties

- Voor de H_1-antihistaminica met sterke anticholinerge werking (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*): deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Hydroxyzine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Sedatie: wisselend volgens product, individu en leeftijd; bij de voorgestelde dosering zijn bilastine, cetirizine (en levocetirizine), ebastine, fexofenadine, loratadine (en desloratadine), en rupatadine weinig sedatief. Paradoxale hyperactiviteit bij het gebruik van sederende antihistaminica is gemeld, vooral bij kinderen.[70]
- Anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*): vooral met difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine, meclozine, doxylamine, chloorfenamine (*zie Folia november 2024*). De weinig sederende antihistaminica hebben weinig tot geen anticholinerg effect.[77]
- Leukopenie en agranulocytose: zeldzaam.
- Hydroxyzine:
    - **Verlenging van het QT-interval**, met risico van *torsades de pointes* (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes*, *zie Inl.6.2.2.*). Voor de andere H_1-antihistaminica zijn de gegevens i.v.m. QT-verlenging geruststellend.
    - Verhoogd risico van hospitalisaties door vallen en cardiovasculaire ongewenste effecten.[84]
- (Levo)cetirizine: meldingen van pruritus na stoppen van behandeling.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap

- Loratadine en cetirizine zijn het meest veilig als een allergietablet nodig is. Onder de niet-sederende H_1-antihistaminica is de meeste ervaring opgedaan met deze middelen. Desloratadine en levocetirizine zijn waarschijnlijk ook veilig.

- De plaats van H_1-antihistaminica voor de indicatie nausea en braken tijdens de zwangerschap: *zie 3.4. en Folia maart 2020*.
- De sederende H_1-antihistaminica worden afgeraden op het einde van de zwangerschap omdat sedatie en onderdrukking van de ademhaling kan optreden bij de pasgeborene.
- Borstvoeding
  - (Des)loratadine en (levo)cetirizine zijn waarschijnlijk het meest veilig als een allergietablet nodig is.
  - De sederende H_1-antihistaminica worden niet aanbevolen tijdens de borstvoeding gezien het risico op sedatie bij de zuigeling.

Oudere patiënten

- Oudere patiënten zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van de antihistaminica. Bij het gebruik van sederende antihistaminica bij ouderen is extra voorzichtigheid noodzakelijk wegens risico's zoals sedatie, valincidenten, cognitieve achteruitgang en anticholinerge bijwerkingen; daarnaast moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op geneesmiddelinteracties en QT-verlenging.
- Bij ouderen gaat de keuze uit naar een antihistaminicum met minder sedatieve en anticholinerge effecten (en dus met minder ongewenste effecten).
- *Zie 15.3.* voor meer info over de aanpak van jeuk.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Hydroxyzine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol.
- Difenhydramine is een inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Ebastine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Cetirizine, desloratadine, fexofenadine en loratadine zijn substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Antihistaminica mogen niet worden gegeven aan zuigelingen gezien ze gevoeliger zijn voor de anticholinerge effecten, ze worden best ook vermeden bij jonge kinderen.[77] Sommige sederende antihistaminica zouden een rol kunnen spelen bij wiegendood.
- Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten gezien zij gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten van de antihistaminica (vooral sedatie en de anticholinerge effecten).
- Bij chronisch leverlijden (vanaf Child-Pugh A) wordt bij (levo)cetirizine en (des)loratadine aangeraden de dosis te halveren volgens *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*. Ebastine: volgens de SKP mag bij ernstige leverinsufficiëntie 10 mg p.d. niet overschreden worden.

12.4.1.1. Weinig sederende antihistaminica

Indicaties (synthese van de SKP)

- Allergische rinitis (niet voor fexofenadine 180 mg).
- Urticaria (niet voor fexofenadine 120 mg).

12.4.1.2. Sederende antihistaminica

Ook chloorfenamine en doxylamine horen bij de sederende antihistaminca. Ze zijn in België enkel beschikbaar in

combinatiereparaten: *zie 12.4.1.3.1.* en *12.4.1.3.2.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Difenhydramine: slaapstoornissen (maar zie Plaatsbepaling).
- Dimenhydrinaat: preventie en symptomatische behandeling van reisziekte; preventie en behandeling van nausea en braken tenzij wanneer ze veroorzaakt worden door antimitotica.
- Dimetindeen: pruritus van verschillende oorsprong (maar zie Plaatsbepaling); allergische rinitis (maar zie Plaatsbepaling).
- Hydroxyzine: pruritus; angst (maar zie Plaatsbepaling).
- Ketotifen: chronische bronchitis met een allergische component; "*wheezy infant*" (maar zie Plaatsbepaling); allergische rinitis (maar zie Plaatsbepaling).
- Meclozine: preventie en symptomatische behandeling van nausea, braken en duizeligheid geassocieerd met bewegingsziekte.

12.4.1.3. Associaties

12.4.1.3.1. Chloorfenamine + paracetamol

Chloorfenamine is een sederend antihistaminicum.

Plaatsbepaling

- De meerwaarde om paracetamol te associëren met een antihistaminicum is niet onderbouwd met klinische studies. Deze associatie heeft een ongunstige risico-batenverhouding. Richtlijnen bevelen in het algemeen weinig sederende antihistaminica aan voor allergische rinitis, en niet de sederende antihistaminica wegens minder ongewenste effecten.[69] [68] Dit geneesmiddel wordt *off-label* soms gebruikt bij banale verkoudheid.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van allergische rinitis, gepaard gaande met koorts en/of hoofdpijn (maar zie Plaatsbepaling).

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 6 jaar.
- Hepatocellulaire insufficiëntie (wegens paracetamol).
- Nauwe hoek glaucoom (wegens chloorfenamine).
- Urineretentie bij aandoeningen aan de urinewegen of prostaat (wegens chloorfenamine).

Ongewenste effecten

- Paracetamol
  - Zelden irritatie van de gastro-intestinale tractus, wat een voordeel is ten opzichte van de NSAID's.
  - Bij overdosering: hepatotoxiciteit met icterus en soms fatale necrose, dikwijls pas 24 à 48 uur na massale ingestie. **Omwille van het initieel vaak asymptomatische verloop van een intoxicatie met paracetamol vergt elk vermoeden van overdosering een dringende ziekenhuisopname.** Bij volwassenen zijn problemen te verwachten vanaf een inname van 10 g. Bij bestaan van risicofactoren kan reeds toxiciteit worden gezien vanaf lagere hoeveelheden, zelfs bij chronisch gebruik van de gebruikelijke maximale dagdosis (4 g) (*zie 8.2.1.*, rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
  - Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zeldzaam, *zie Inl.6.2.11.*).
- Chloorfenamine
  - Sedatie en anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Loratadine en cetirizine zijn het meest veilig als een allergietablet nodig is. Onder de niet-sederende H_1-antihistaminica is de meeste ervaring opgedaan met deze middelen. Desloratadine en levocetirizine zijn waarschijnlijk ook veilig.
  - De sederende H_1-antihistaminica worden afgeraden op het einde van de zwangerschap omdat sedatie en onderdrukking van de ademhaling kan optreden bij de pasgeborene.
- Borstvoeding
  - (Des)loratadine en (levo)cetirizine zijn waarschijnlijk het meest veilig als een allergietablet nodig is.
  - De sederende H_1-antihistaminica worden niet aanbevolen tijdens de borstvoeding gezien het risico op sedatie bij de zuigeling.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol.
- Risico van paracetamolintoxicatie wanneer de patiënt zich niet bewust is van de aanwezigheid van paracetamol in het preparaat en dit combineert met een maximale dosis paracetamol (zie rubriek ongewenste effecten).
- Chloorfenamine: risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking.
- Chloorfenamine is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

12.4.1.3.2. Doxylamine + pyridoxine

Doxylamine is een sederend antihistaminicum. Pyridoxine is een vorm van vitamine B6.

Plaatsbepaling

- Doxylamine + pyridoxine is een onderbouwde optie bij behandeling van nausea en braken tijdens zwangerschap (*zie 3.4.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap wanneer de niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende doeltreffend zijn.

Contra-indicaties

- Doxylamine: deze van anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*), astma-aanval, gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.

Ongewenste effecten

- Sedatie en anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Niet-medicamenteuze maatregelen krijgen de voorkeur bij de aanpak van nausea en braken tijdens de zwangerschap. Als die niet volstaan, kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden. De H_1-antihistaminica doxylamine (in combinatie met pyridoxine) en meclozine lijken de opties met de beste onderbouwing. Metoclopramide of domperidon zijn ook een optie, maar gezien het risico op ongewenste effecten slechts gedurende een korte periode (*zie Folia augustus 2025*).
- Bij langdurig gebruik tot aan het einde van de zwangerschap zijn neonatale bijwerkingen gemeld, die ernstig kunnen zijn, zoals neurologische verschijnselen en extrasystole.[85]
- Doxylamine wordt afgeraden tijdens borstvoeding gezien het gebrek aan gegevens en de mogelijke ongewenste effecten (anticholinerge en sederende effecten) bij het kind.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol.
- Versterkte anticholinerge effecten in combinatie met andere geneesmiddelen met anticholinerge ongewenste effecten (*voir Inl.6.2.3.*).
- Bonjesta®: ook interferentie met urineonderzoeken voor methadon, opiaten en fencyclidinefosfaat (PCP).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij patiënten met astma en andere ademhalingsstoornissen.
- Voorzichtigheid bij epileptische patiënten.
- De dosis geleidelijk afbouwen om een plotselinge terugkeer van misselijkheid en braken te voorkomen.
- Doxylamine kan waarschuwingssignalen van schade veroorzaakt door ototoxische geneesmiddelen (o.a. antibacteriële aminoglycosiden, carboplatine, cisplatine, chloroquine, erythromycine) maskeren.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die elektrolytstoornissen veroorzaken zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (bv. sommige diuretica) moet worden vermeden.

12.4.2. Middelen voor desensibilisatie

Plaatsbepaling

- Desensibilisatie t.o.v. sommige allergenen is mogelijk.[74] Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de desensibilisatie t.o.v. inhalatie-allergenen (huisstofmijten, pollen) en deze t.o.v. hymenoptera (wespen, bijen, hommels).
- Subcutaan toegediende preparaten voor desensibilisatie van inhalatie-allergenen worden samengesteld per patiënt. Het effect ervan is niet altijd voorspelbaar.[74 86]
- Sublinguale desensibilisatie t.o.v. inhalatie-allergenen ter preventie van allergische rinoconjunctivitis heeft een beperkte meerwaarde na falen van de klassieke middelen.[74 75]
- Desensibilisatie met bijen-, wespen- of hommelgif is duidelijk werkzaam gebleken in verschillende klinische studies.[87] Desensibilisatie heeft volgens de SKP alleen een plaats na een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test.

Contra-indicaties

- Maligne aandoeningen.
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Niet-gecontroleerd astma.
- Injectie: ernstige hart- en vaatziekte.
- Sublinguale vormen: ook stomatitis.

Ongewenste effecten

- Injectie: allergische reacties gaande tot anafylactische shock.
- Sublinguaal: frequent lokale reacties (jeuk, zwelling in de mond); anafylactische reacties kunnen niet uitgesloten worden.

Bijzondere voorzorgen

- Injectie: gezien het risico van anafylaxie dienen de patiënten na de injectie geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn.

12.4.3. Monoklonale antilichamen gericht tegen Ig-E

Omalizumab is een biosynthetisch gehumaniseerd monoklonaal anti-IgE-antilichaam: het verlaagt de concentratie aan vrij IgE.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde ernstige vormen van allergisch astma, urticaria of neuspoliepen.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Vooral bij kinderen: hoofdpijn, koorts, abdominale pijn.
- Gewrichtspijn.
- Overgevoeligheidsreacties (soms laattijdig; zelden anafylaxie), anafylactische reacties meestal binnen de eerste 3 doses.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vanaf het 2e trimester neemt de placentapassage van monoklonale antilichamen toe met risico van immuunsuppressie bij de pasgeborene. Indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap, wordt toediening van **levende vaccins** bij het kind afgeraden tot de leeftijd van 1 jaar.
- Borstvoeding: gebruik is waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- Omalizumab mag niet gebruikt worden voor de behandeling van astma-exacerbaties, acute bronchospasmen of status asthmaticus.
- Abrupt stoppen van corticosteroïden (eender welke toedieningsweg) na start van omalizumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroïden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- Eosinofiele aandoeningen werden gemeld bij de behandeling van astma: alertheid voor vasculitische rash, verslechterende pulmonale symptomen, paranasale sinusafwijkingen, cardiale complicaties en/of neuropathie. Vooral bij een dosisverlaging van orale corticosteroïden.
- Voorzichtigheid bij verhoogd risico op worminfecties, vooral bij reizen naar gebieden waar deze infecties endemisch zijn.

12.4.4. Diagnostica

Referentielijst

1. **Naismith R. T.**, *Safety of Vaccines in Those with Multiple Sclerosis*, NEJM J Watch, 2023
2. **UK Health Security Agency**, *Guidance. Vaccine safety and adverse events following immunisation: the green book, chapter 8*, https://www.gov.uk/government/publications/vaccine-safety-and-adverse-events-following-immunisation-the-green-book-chapter-8 (geraadpleegd op 2024-07-15)
3. **WHO**, *Thiomersal vaccines*, https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/thiomersal-and-vaccines/thiomersal-vaccines (geraadpleegd op 2024-08-28)
4. **Burstain Todd L ; Jacques Dale ; Burstain Jennifer M**, *Association Between First MMR Vaccination Before Age 2 Years and Childhood Autism in a U.S. EHR Cohort of 2.5 Million Children.*, Pediatr Infect Dis J, 2026, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42520244
5. **RIVM**, *Polio Richtlijn*, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/polio (geraadpleegd op 2024-07-15)
6. **RIVM**, *Mazelen Richtlijn*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/mazelen#voor-bmr-vaccinaties-zie-factsheet-bmr-
7. **CDC**, *Mumps Vaccine Recommendations. Information for Healthcare Professionals*, https://www.cdc.gov/mumps/hcp/vaccine-considerations/index.html (geraadpleegd op 2024-07-15)
8. **LAREB**, *Vaccins met levend verzwakte micro organismen tijdens de borstvoedingsperiode*, https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Vaccins-met-levend-verzwakte-micro-organismen-tijdens-de-borstvoedingsperiode (geraadpleegd op 2024-07-15)
9. **BMJ Best Practice**, *Rubella. Primary prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1167/prevention

(geraadpleegd op 2024-07-15)
10. **Demicheli V. ; Jefferson T. ; Di Pietrantonj C. ; Ferroni E. ; Thorning S. ; Thomas R. E. ; Rivetti A.**, *Vaccines for preventing influenza in the elderly*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388197
11. **Demicheli V. ; Jefferson T. ; Ferroni E. ; Rivetti A. ; Di Pietrantonj C.**, *Vaccines for preventing influenza in healthy adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388196
12. **Mokrane S. ; Delvaux N. ; Schetgen M.**, *Preventie van influenza*, 2018, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1246
13. **Jefferson Tom ; Dooley Liz ; Ferroni Eliana ; Al-Ansary Lubna A ; van Driel Mieke L ; Bawazeer Ghada A ; Jones Mark A ; Hoffmann Tammy C ; Clark Justin ; Beller Elaine M ; Glasziou Paul P ; Conly John M**, *Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses.*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36715243
14. **Xie Yan ; Choi Taeyoung ; Al-Aly Ziyad**, *Adverse Events After Same-Day COVID-19 and Influenza Vaccination Versus Influenza Vaccination Alone*, Annals of Internal Medicine, 2026, https://doi.org/10.7326/ANNALS-26-00217
15. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis A. Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/126/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-07-15)
16. **FEDRIS (Federaal Agentschap voor beroepsrisico's)**, *Vaccinatie hepatitis B*, 2018, https://www.fedris.be/sites/default/files/assets/NL/vaccinaties_preventiediensten/vaccinatieschemas.pdf
17. **Bruce Michael G ; Bruden Dana ; Hurlburt Debby ; Zanis Carolyn ; Thompson Gail ; Rea Lisa ; Toomey Michele ; Townshend-Bulson Lisa ; Rudolph Karen ; Bulkow Lisa ; Spradling Philip R ; Baum Richard ; Hennessy Thomas ; McMahon Brian J**, *Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose.*, J Infect Dis, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802139
18. **WANDA**, *Rabies*, https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/rabies (geraadpleegd op 2024-10-21)
19. **Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu**, *Rabiës*, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/rabies#maatregelen (geraadpleegd op 2024-10-21)
20. **Kerst A. J. F. A. ; Stolk L. M. L.**, *Gordelroosvaccin voor ouderen?*, Ge-Bu, 2020
21. **de Oliveira Gomes J. ; Gagliardi A. M. ; Andriolo B. N. ; Torloni M. R. ; Andriolo R. B. ; Puga Meds ; Canteiro Cruz E.**, *Vaccines for preventing herpes zoster in older adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37781954
22. **Eyting Markus ; Xie Min ; Michalik Felix ; Heß Simon ; Chung Seunghun ; Geldsetzer Pascal**, *A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia.*, Nature, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40175543
23. **Worst Pills Best Pills**, *Study: Vaccine for Herpes Zoster (Shingles) May Help Prevent or Delay Dementia*, Worst Pills Best Pills, 2025
24. **Shetty Aishwarya N ; Hennessy Daneeta ; Kattan Gonzalo Sepulveda ; Ojaimi Samar ; Clothier Hazel J ; Buttery Jim P**, *Transient increased risk of shingles post Shingrix vaccination: Self-controlled case series analysis.*, Clin Infect Dis, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40924159
25. **Bilcke J. ; Beutels P. ; De Smet F. ; Hanquet G. ; Van Ranst M. ; et al.**, *Kosten-effectiviteitsanalyse van rotavirus vaccinatie van zuigelingen in België (KCE Reports 54A (2007))*, 2007, https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/kosten-effectiviteitsanalyse-van-rotavirus-vaccinatie-van-zuigelingen-in-belgie
26. **Gezondheidsraad (Nederland)**, *Vaccinatie tegen rotavirus 2021*, https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2021/06/30/vaccinatie-tegen-rotavirus-2021 (geraadpleegd op 2024-07-15)
27. **ZonMw**, *Risk-group Infant Vaccination Against Rotavirus (RIVAR): Phase IV effectiveness study*, https://projecten.zonmw.nl/nl/project/risk-group-infant-vaccination-against-rotavirus-rivar-phase-iv-effectiveness-study (geraadpleegd op 2024-12-20)
28. **O' Dwyer M. C.**, *HPV Vaccination's Effects on Cancer in Males*, NEJM Clinician, 2026
29. **WANDA**, *Yellow fever.*, https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/yellow-fever (geraadpleegd op 2024-09-05)
30. **WANDA**, *Yellow fever vaccination. Latest update: 13 June 2024*, https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/gele-

koorts-vaccinatie (geraadpleegd op 2024-08-05)
31. **RIVM**, *Gele koorts Richtlijn*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gele-koorts
32. **RIVM**, *Japanse encefalitis Richtlijn > Preventie*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/japanse-encefalitis#preventie
33. **Lisa Lundberg-Morris ; Susannah Leach ; Yiyi Xu ; Jari Martikainen ; Ailiana Santosa ; Magnus Gisslén ; Huiqi Li ; Fredrik Nyberg ; Maria Bygdell**, *Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study*, BMJ, 2023, https://www.bmj.com/content/bmj/383/bmj-2023-076990.full.pdf
34. **Manoj Sivan ; Mike Ormerod ; Rishma Maini**, *Does timely vaccination help prevent post-viral conditions?*, BMJ, 2023, https://www.bmj.com/content/bmj/383/bmj.p2633.full.pdf
35. **El Sahly H. M.**, *How Well Do COVID-19 Vaccines Work to Prevent Post–COVID-19 Condition?*, NEJM J Watch, 2023
36. **NICE**, *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188] Last updated: 25 January 2024*, https://www.nice.org.uk/guidance/ng188 (geraadpleegd op 2024-07-15)
37. **Prescrire Rédaction**, *Myocardites liées à un vaccin covid-19 à ARN messager (suite)*, La Revue Prescrire, 2025
38. **Adhikari Sudeep ; Bhusal Sangeeta ; Hossain Md. Shabab ; Basnyat Buddha**, *Assessment and management of dengue*, BMJ, 2025, https://www.bmj.com/content/bmj/388/bmj-2024-082639.full.pdf
39. **Phijffer Ewem ; de Bruin O. ; Ahmadizar F. ; Bont L. J. ; Van der Maas N. A. T. ; Sturkenboom Mcjm ; Wildenbeest J. G. ; Bloemenkamp K. W. M.**, *Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024, https://doi.org//10.1002/14651858.CD015134.pub2
40. **Son Moeun ; Riley Laura E ; Staniczenko Anna P ; Cron Julia ; Yen Steven ; Thomas Charlene ; Sholle Evan ; Osborne Lauren M ; Lipkind Heather S**, *Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes.*, JAMA Netw Open, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38976271
41. **Harris Emily**, *Prenatal RSV Vaccine Not Tied to Higher Risk of Preterm Births*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.13773|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2822002
42. **Stephenson Kathryn E.**, *Live-attenuated Chikungunya vaccine: a possible new era*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01170-4|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623011704?via%3Dihub
43. **Schneider Martina ; Narciso-Abraham Marivic ; Hadl Sandra ; McMahon Robert ; Toepfer Sebastian ; Fuchs Ulrike ; Hochreiter Romana ; Bitzer Annegret ; Kosulin Karin ; Larcher-Senn Julian ; Mader Robert ; Dubischar Katrin ; Zoihsl Oliver ; Jaramillo Juan-Carlos ; Eder-Lingelbach Susanne ; Buerger Vera ; Wressnigg Nina**, *Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00641-4|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623006414?via%3Dihub
44. **BMJ Best Practice**, *Tetanos*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/220/prevention, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/220/prevention (geraadpleegd op 2024-06-19)
45. **Miles Amanda C ; Vojicic Jelena ; Peyrani Paula ; Rosenstock Summer ; Li Huihua ; Vietri Jeffrey T ; Yan Qi ; Randall Alison E ; Zhao Xin ; Zhu Wencheng ; Zhao Bobby ; Zhou Anan ; Jodar Luis ; Gessner Bradford D ; Theilacker Christian ; Moïsi Jennifer C ; Balmer Paul ; Grant Lindsay R ; Cane Alejandro**, *Real-world effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine against all-cause outcomes among Medicare beneficiaries aged 65 years and older in the USA: a retrospective cohort study.*, Lancet Infect Dis, 2026, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42070554
46. **Prescrire Rédaction**, *Vaccination des adultes contre les pneumocoques*, La Revue Prescrire, 2024
47. **Prescrire Rédaction**, *Vaccin pneumococcique conjugué à 20 valences (PREVENAR 20) chez les enfants et les adolescents*, La Revue Prescrire, 2024
48. **RIVM**, *Pneumokokkenziekte Richtlijn > Preventie*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/pneumokokkenziekte#preventie

49. **UK Health Security Agency**, *Guidance. Pneumococcal: the green book, chapter 25*, https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25 (geraadpleegd op 2024-07-15)
50. **RIVM**, *Richtlijn BCG-vaccinatie*, 2024, https://www.rivm.nl/cpt/richtlijnen-preventie/bcg-vaccinatie
51. **UK Health Security Agency**, *Guidance. Tuberculosis: the green book, chapter 32*, https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-the-green-book-chapter-32 (geraadpleegd op 2024-07-05)
52. **RIVM**, *Tuberculose Richtlijn > Preventie*, 2024, https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tuberculose#preventie
53. **Saif-Ur-Rahman K. ; Mamun R. ; Hasan M. ; Meiring J. E. ; Khan M. A.**, *Oral killed cholera vaccines for preventing cholera*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024, https://doi.org//10.1002/14651858.CD014573|https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10777452/pdf/CD014573.pdf
54. **Dynamed**, *Immunoglobulins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/immune-globulin#GUID-DA8A5482-0B82-4D4D-8B71-0FBFFF827227 (geraadpleegd op 2024-06-20)
55. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis A>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/126/prevention (geraadpleegd op 2024-06-20)
56. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis B>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/127/prevention (geraadpleegd op 2024-06-21)
57. **BMJ Best Practice**, *Tetanus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/220/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-21)
58. **BMJ Best Practice**, *Rh incompatibility>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/669/treatment-algorithm?q=Rh%20incompatibility&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-21)
59. **Dynamed**, *Rho(D) Immune Globulin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/rho-d-immune-globulin (geraadpleegd op 2024-06-21)
60. **Dynamed**, *Immunosuppressive and Adjunctive Therapy for Liver Transplantation Patients>Immunosuppressive Agents>Overview of Immunosuppressive Agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/immunosuppressive-and-adjunctive-therapy-for-liver-transplantation-patients#GUID-3D9933CC-30CC-4A84-8D88-D9F4EC5390CB (geraadpleegd op 2024-06-21)
61. **Dynamed**, *Immunosuppressive and Adjunctive Therapy for Liver Transplantation Patients>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/immunosuppressive-and-adjunctive-therapy-for-liver-transplantation-patients#GUID-3B4B3B2C-592C-4108-B294-B6E25A7CDADF (geraadpleegd op 2024-06-21)
62. **error : authors is missing**, *Ciclosporin*, https://www.medicinescomplete.com/#/content/martindale/1882-m#content%2Fmartindale%2F1882-m%231882-m (geraadpleegd op 2026-02-19)
63. **Dynamed**, *Mycophenolate Mofetil>Dosing/Administration>Non FDA-Labeled Indications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mycophenolate-mofetil#GUID-7381181E-EC9C-43BD-A6C6-92AB44BB2BFE (geraadpleegd op 2024-11-08)
64. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis B>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/127/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-25)
65. **Dynamed**, *Interferon-containing Regimens for Hepatitis C*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/interferon-containing-regimens-for-hepatitis-c#GUID-E6F2EF8C-728A-4F54-9ACE-15EB41345B7B (geraadpleegd op 2024-06-25)
66. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-25)
67. **BMJ Best Practice**, *Psoriasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/74/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-25)
68. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/treatment-

algorithm (geraadpleegd op 2024-06-24)
69. **Dynamed**, *Dynamed> Allergic Rhinitis>Management>Medications>Antihistamines >Oral histamines*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#ORAL_ANTIHISTAMINES (geraadpleegd op 2024-11-07)
70. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-24)
71. **Dynamed**, *Allergic Rhinitis>Management>Medications>Antihistamines >Intranasal Antihistamines*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#INTRANASAL_AND_OPHTHALMIC_ANTIHISTAMINES (geraadpleegd op 2024-06-24)
72. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/treatment-algorithm?q=Acute%20conjunctivitis&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-24)
73. **NHG**, *NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (M57)*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rood-oog-en-oogtrauma (geraadpleegd op 2024-09-01)
74. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/treatment-algorithm?q=Allergic%20rhinitis&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-24)
75. **Calderon M. A. ; Penagos M. ; Sheikh A. ; Canonica G. W. ; Durham S.**, *Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis*, Cochrane Database Syst Rev, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735416
76. **Dynamed**, *Acute Urticaria>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acute-urticaria#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-06-24)
77. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, http://www.medicinescomplete.com (geraadpleegd op 2024-06-04)
78. **BMJ Best Practice**, *Nausea and vomiting in pregnancy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/999/treatment-algorithm?q=Nausea%20and%20vomiting%20in%20pregnancy&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-24)
79. **Chu Alexandro W. L. ; Wen Aaron ; Guyatt Gordon H. ; Rao Muhammad ; Bakaa Layla ; Zhao Irene X. ; Roldan Yetiani ; Spergel Jonathan M. ; LeBovidge Jennifer ; Boguniewicz Mark ; Martin Stephen A. ; Lind Mary Laura ; Silverberg Jonathan I. ; Lio Peter A. ; Asiniwasis Rachel N. ; Wang Julie ; De Benedetto Anna ; Greenhawt Matthew ; Wheeler Kathryn E. ; Ong Peck Y. ; Frazier Winfred T. ; Nelson Harrison ; O'Brien Monica ; Capozza Korey ; Begolka Wendy Smith ; Gardner Donna D. ; Schneider Lynda C. ; Chu Derek K.**, *Antihistamines for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of randomised trials*, BMJ, 2026, https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-100163.abstract
80. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Investigational and Other Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67 (geraadpleegd op 2024-06-24)
81. **Worel**, *Aanhoudende hoest bij kinderen in de eerste lijn, 2016*, https://www.worel.be/LicquidAction/Get/700c52df-e339-4434-bbba-b04c0104903a?parameters=%7B"PublicationId"%3A"EA04021D-4890-4720-A4FF-A7350168131B"%7D (geraadpleegd op 2016-09-01)
82. **Smith S. M. ; Schroeder K. ; Fahey T.**, *Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420096
83. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-24)
84. **Rédaction Prescire**, *Hydroxyzine: surcroît d'hospitalisations pour traumatismes ou troubles cardiovasculaires*, La Revue Prescrire, 2026
85. **Thompson-Bos M.-A.**, *Cariban® et Xonvea® (doxylamine, pyridoxine) et grossesse : prudence en cas d'utilisation prolongée jusqu'au terme*, BIP, 2025
86. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Immunotherapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#IMMUNOTHERAPY

(geraadpleegd op 2024-06-24)
87. **Dynamed**, *Insect Sting Immunotherapy>Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/insect-sting-immunotherapy#GUID-68B53FB4-2F58-40E2-9AA6-E57C047C88B7 (geraadpleegd op 2024-06-24)

13. Antitumorale middelen

13.1. Chemotherapie
13.2. Targeted Therapie
13.3. Immuuntherapie
13.4. Anti-hormonale middelen in de oncologie
13.5. Radiotherapeutische geneesmiddelen
13.6. Diverse antitumorale middelen
13.7. Detoxificantia bij antitumorale middelen

Plaatsbepaling

- Chemotherapie, *targeted therapie*, immuuntherapie, antihormonale middelen, radiotherapeutische middelen, diverse antitumorale middelen en detoxificantia komen in dit hoofdstuk aan bod.
- Chemotherapie en *targeted therapie* richten zich tegen kankercellen, maar op verschillende manieren. Chemotherapie heeft een cytotoxisch effect en maakt geen onderscheid tussen kankercellen en sneldelende normale cellen, wat ongewenste effecten kan veroorzaken in gezonde weefsels. Targeted therapie richt zich specifiek op kankercellen of op de tumoromgeving wat leidt tot een gerichtere aanpak. Hoewel dit doorgaans resulteert in minder schade aan gezonde cellen, kunnen er nog steeds belangrijke ongewenste effecten optreden.
- *Targeted therapie* wordt onderverdeeld in monoklonale antilichamen, antilichaam-geneesmiddel-conjugaten, proteïne-kinase inhibitoren, PARP- inhibitoren, proteasoominhibitoren en inhibitoren van de *Hedgehog*-signaalroute. Antilichaam-geneesmiddel-conjugaten zijn een hybride vorm van *targeted* therapie en chemotherapie, waarbij een doelgericht antilichaam een cytotoxisch geneesmiddel aflevert aan tumorcellen.
- Immuuntherapie is een andere benadering die het immuunsysteem stimuleert om effectief tegen de kankercellen te reageren. Immuuntherapie wordt onderverdeeld in immuuncheckpoint-inhibitoren, celtherapie, bispecifieke T-cel *engangers* en diverse immunotherapeutische middelen.
- Radiotherapeutische geneesmiddelen bevatten een radioactieve component die via specifieke binding (radioliganden) of via fysiologische opname (bv. in de schildklier of het bot) ioniserende straling naar tumorcellen brengt.
- De erythropoëtines, die o.a. gebruikt worden bij anemie ten gevolge van chemotherapie, worden besproken in *2.3.1.1.*. De hematopoiëtische groeifactoren gebruikt bij neutropenie door chemotherapie, worden besproken in *2.3.3.*.

13.1. Chemotherapie

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek *"Plaatsbepaling"* van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Chemotherapie heeft een cytotoxisch effect en maakt geen onderscheid tussen kankercellen en sneldelende normale cellen, wat ongewenste effecten kan veroorzaken in gezonde weefsels.
- Chemotherapeutica hebben een nauwe toxisch-therapeutische marge door hun onselectieve cytotoxiciteit. Bovendien is er een grote interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek en farmacodynamiek.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Ongewenste effecten

- Sommige ongewenste effecten zijn het gevolg van een aantasting van cellen die zich vlug delen, bv. ter hoogte van het beenmerg of de maag-darmmucosa. Andere ongewenste effecten worden gezien met bepaalde middelen of bepaalde klassen, bv. de cardiotoxiciteit van de anthracyclines, de longtoxiciteit van bleomycine, de renale toxiciteit van cisplatine.
- Volgende ongewenste effecten kunnen gezien worden met de meeste chemotherapeutica.
  - Nausea, braken, diarree.
  - Irritatie ter hoogte van de toedieningsplaats, weefselnecrose bij extravasatie.
  - Overgevoeligheidsreacties.
  - Beenmergdepressie met neutropenie (risico van ernstige infecties), anemie, trombocytopenie (risico van bloedingen).
  - Moeheid, soms lang na stoppen van de behandeling.
  - Huid- en mucosa-aantasting, alopecie, mucositis.
  - Hyperuricemie (tumorlysis-syndroom) door massale destructie van maligne cellen.
  - Specifieke orgaantoxiciteit (ter hoogte van hart, hersenen, longen, nier, blaas, ovaria, testes,…).
  - Secundaire maligniteiten.
    - Sommige chemotherapeutica zijn zelf carcinogeen. Dit is moeilijk te beoordelen omdat het vaak onduidelijk is of een secundaire maligniteit geassocieerd is aan de primaire aandoening, dan wel veroorzaakt wordt door de antitumorale behandeling. Ook worden antitumorale middelen vaak in associatie gegeven of samen met bestraling zodat het moeilijk uit te maken is welk middel verantwoordelijk kan zijn voor het optreden van een secundaire maligniteit.
    - Secundaire maligniteiten worden vooral gezien met alkylerende middelen, de topo-isomerase-2-inhibitor etoposide en anthracyclines. Het gaat vooral om hematologische maligniteiten.
  - Na behandeling met chemotherapie als kind of adolescent kunnen allerlei ongewenste effecten nog op volwassen leeftijd optreden [*zie Folia februari 2017*].
  - De voornaamste ongewenste effecten die frequenter of meer uitgesproken gezien worden met bepaalde middelen of klassen, worden vermeld bij deze middelen of klassen. Het is onmogelijk in detail alle ongewenste effecten te vermelden: de SKP en gespecialiseerde werken dienen geraadpleegd te worden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - In principe zijn chemotherapeutica niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Toediening in het **eerste trimester** is **strikt gecontra-indiceerd** wegens het risico op foetale schade.
  - Voor de meeste chemotherapeutica bestaat duidelijk bewijs van een schadelijke invloed op het ongeboren kind, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (teratogene, mutagene en embryotoxische effecten), en mogelijk ook op de vruchtbaarheid. Vooral alkylerende middelen, antimetabolieten, en in mindere mate anthracyclines worden traditioneel geassocieerd met een verhoogd risico op foetale schade.
  - In uitzonderlijke situaties kan, bij dringende oncologische indicatie en na multidisciplinair overleg, chemotherapie in het **tweede of derde trimester** van de zwangerschap worden overwogen met geselecteerde middelen.[1]
  - Zowel bij vrouwen als mannen is strikte **anticonceptie** vereist voor de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur afhankelijk van het middel, zie SKP).
  - Sommige cytostatica kunnen de betrouwbaarheid van hormonale anticonceptie verminderen, vooral bij gastro-intestinale toxiciteit (braken, diarree); in dat geval wordt bij orale anticonceptiva een aanvullende barrièremethode aanbevolen.
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling en gedurende een periode na de laatste

toediening (duur: zie SKP).

Interacties

- Voor een overzicht van CYP- en P-gp-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. en Tabel Id. dans Inl.6.3.* en naar de SKP van elk middel.
- Orale middelen (zoals capecitabine, etoposide, temozolomide) kunnen beïnvloed worden door voeding, maar het klinisch belang is beperkt; capecitabine wordt bij voorkeur met voedsel ingenomen.
- Daarnaast kunnen klinisch relevante interacties optreden:
  - Additieve toxiciteit bij combinatie van middelen die hetzelfde orgaan aantasten (bv. beenmergsuppressie, nefrotoxiciteit, cardiotoxiciteit, neurotoxiciteit).
  - Verminderde eliminatie bij nier- of leverfunctiestoornis, of door co-medicatie die de excretie beïnvloedt (bv. NSAID's bij methotrexaat).
  - Versterking of vermindering van het effect van vitamine K-antagonisten is beschreven bij meerdere cytostatica.
  - Interacties met vaccins: levende vaccins zijn gecontra-indiceerd tijdens en kort na chemotherapie; respons op geïnactiveerde vaccins kan verminderd zijn.
  - Farmacogenetische variatie (bv. DPD-deficiëntie bij 5-fluorouracil, TPMT-variatie bij mercaptopurine) kan leiden tot ernstige toxiciteit; voorafgaande controle is aangewezen waar relevant.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controles van bloedbeeld en van nier- en leverfunctie zijn nodig.
- Voor sommige chemotherapeutica zijn voor of tijdens de behandeling controles nodig van de hartfunctie (bv. bij anthracyclines) of de longfunctie (bv. bij bleomycine.
- Er is voor vele chemotherapeutica voldoende hydratie noodzakelijk om de niertoxiciteit te beperken.
- Verminderde resorptie van geneesmiddelen is mogelijk bij uitgesproken letsels van de gastro-intestinale tractus.
- Bij het manipuleren van chemotherapeutica door medisch personeel (bv. bij bereiden van infusen) moeten aangepaste voorzorgen genomen worden, zeker bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- Voor specifieke bijzondere voorzorgen dienen de SKP's geraadpleegd te worden.

13.1.1. Alkylerende middelen

Deze geneesmiddelen bezitten sterk reactieve alkylgroepen die zich binden aan bepaalde celbestanddelen, in het bijzonder aan DNA. Alkylerende middelen hebben ook immuunsuppressieve eigenschappen.

13.1.1.1. Stikstofmosterdderivaten

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cyclofosfamide: ook acute infecties, urineweginfecties, hemorragische cystitis, urinewegobstructies.
- Ifosfamide: ook beenmergdepressie, acute urineweginfecties, hemorragische cystitis, urinewegobstructie, ernstige leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Chloorambucil: ook neuropathie.
- Cyclofosfamide en ifosfamide: ook hemorragische cystitis met als antidotum mesna (*zie 13.7.*).
- Melfalan: ook overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.1.2. Alkylsulfonaten

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Treosulfan: ook ernstige hart-, long-, lever- of nierfunctiestoornis.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Busulfan: ook longtoxiciteit, hepatotoxiciteit (ook veno-occlusieve leverziekte) en convulsies.
- Treosulfan: ook hepatotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.1.3. Platinumderivaten

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Carboplatine: ook ernstige nierinsufficiëntie.
- Cisplatine: ook matige of ernstige nierinsufficiëntie, perifere neuropathie, bestaande gehoorproblemen.
- Oxaliplatine: ook ernstige nierinsufficiëntie, perifere neuropathie met functieverlies en risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Uitgesproken nausea en braken.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Nefro- en ototoxiciteit (vooral cisplatine, minder carboplatine).
- Neurotoxiciteit: perifere neuropathie met paresthesieën, soms irreversibel (vooral met oxaliplatine,

minder met cisplatine en zelden met carboplatine).
- Oxaliplatine:
  - Ook verlenging van het QT-interval.
  - Typische koude-paresthesieën die vooral optreden bij lage omgevingstemperatuur of bij contact met koude voorwerpen, voeding en drank.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*
- Toename van de longtoxiciteit van bleomycine bij associëren met cisplatine.
- Oxaliplatine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*
- Bij gedaalde nierfunctie wordt de voorkeur gegeven aan carboplatine boven cisplatine.

13.1.1.4. Andere alkylerende middelen

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Bendamustine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Dacarbazine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Longfibrose.
- Bendamustine: ook icterus en leverinsufficiëntie.
- Temozolomide: ook fotosensibilisatie en neuropathie.
- Thiotepa: ook graft-versus-host-ziekte, hemorragische cystitis, leuko-encefalopathie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.2. Antimetabolieten

Antimetabolieten interfereren met de synthese van nucleïnezuren en eiwitten.

13.1.2.1. Methotrexaat (hooggedoseerd)

Plaatsbepaling

- De foliumzuurantagonist methotrexaat wordt gebruikt als antitumoraal middel en heeft in de SKP als indicatie allerlei maligne aandoeningen. Methotrexaat in **lage dosis** heeft in de SKP ook als indicatie artritis, psoriasis en de ziekte van Crohn en wordt besproken in *9.2.1.*. Bij deze chronische ziekten wordt slechts **één dosis per week** gegeven.
- Het wordt ook, op basis van verschillende klinische studies, in het ziekenhuis gebruikt als alternatief voor chirurgie bij extra-uteriene zwangerschap (*off label* gebruik). In dat geval moet een nieuwe zwangerschap binnen de eerste 3 maanden vermeden worden.[2]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Alcoholmisbruik.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.
- Vooraf bestaande beenmergdepressie (zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie).
- Ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en HIV.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ook matige nierinsufficiëntie bij hoge doses.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Gestoorde levertesten, verhoogd bilirubinegehalte, hepatotoxiciteit.
- Ernstige nefropathie, nierinsufficiëntie.
- Interstitieel longlijden.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*
- Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim (en co-trimoxazol).
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij associëren met NSAID en acetylsalicylzuur (vooral aan de analgetische dosis).
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij gelijktijdig gebruik van een PPI. Bij gebruik van hoge doses methotrexaat het PPI best tijdelijk stoppen.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.
- Verhoogde methotrexaatplasmaconcentratie door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*
- Frequente controles van hematologische parameters, nierfunctie, elektrolyten, levertesten en bilirubine

zijn noodzakelijk.
- Alcoholgebruik vermijden wegens verhoogd risico van levertoxiciteit.
- Bij gebruik van hooggedoseerd methotrexaat wordt folinezuur of levofolinezuur gegeven om de hematologische toxiciteit tegen te gaan (*rescue*, *zie 14.2.2.7.*).

13.1.2.2. Purine-analogen

De purine-analogen hebben een antagonistische werking.

Plaatsbepaling

- Cladribine voor intraveneus of subcutaan gebruik heeft haarcelleukemie als indicatie in de SKP. Cladribine voor orale toediening (Mavenclad®) heeft multiple sclerose als indicatie in de SKP: *zie 10.14.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Clofarabine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fludarabine: ook hemolytische anemie; ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Cladribine: ook grieperig syndroom.
- Fludarabine en nelarabine: ook perifere en centrale neurotoxiciteit.
- Mercaptopurine: ook levertoxiciteit, kristallurie.
- Tioguanine: ook levertoxiciteit, hepatische veneuze occlusie, portale hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*
- Mercaptopurine:
  - verminderd effect van vitamine K-antagonisten;
  - vertraagde afbraak door xanthine-oxidase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat), met verhoogde hematologische toxiciteit.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.2.3. Pyrimidine-analogen

Capecitabine en tegafur zijn prodrugs van fluorouracil.
Tegafur is beschikbaar als onderdeel van een combinatiepreparaat met gimeracil en oteracil. Gimeracil remt de afbraak van fluorouracil, oteracil vermindert de ongewenste effecten van fluorouracil.
Fluorouracil wordt ook lokaal toegepast (*zie 15.13.*).
Decitabine is niet meer gecommercialiseerd sinds mei 2026.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Azacitidine: ook maligne levertumoren (SKP).
- Capecitabine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fluorouracil: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: dihydropyrimidinedehydrogenase(DPD)-deficiëntie (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Azacitidine en decitabine : ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Cytarabine: ook vertigo, centrale en perifere neurotoxiciteit, grieperig syndroom, lever- en niertoxiciteit, rash, conjunctivitis.
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur:
  - Ook stomatitis, diarree, cardiotoxiciteit, cerebellaire ataxie, rash, hand-voetsyndroom, oogirritatie, oedeem.
  - Tijdelijke of langdurige verandering van de vingerafdrukken (met mogelijke hinder bij biometrische herkenning); dit kan optreden in het kader van het hand-voetsyndroom, maar ook onafhankelijk daarvan.[3]
  - Ongeveer 5 tot 8% van de bevolking heeft een **dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)-deficiëntie**, wat bij gebruik van deze middelen kan leiden tot **toxiciteit die dodelijk kan zijn**.
- Gemcitabine: ook hemolytisch-uremisch syndroom, oedeem, cardiotoxiciteit, grieperig syndroom, interstitieel longlijden.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: verhoogde toxiciteit bij associëren met folinezuur of foliumzuur.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: testen op DPD-deficiëntie voorafgaand aan de behandeling wordt aanbevolen (SKP). De bloeduracilspiegels gebruikt voor DPD-fenotypering moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie.

13.1.2.4. Andere antimetabolieten

Pemetrexed, hydroxycarbamide, raltitrexed en trifluridine zijn antimetabolieten. Trifluridine is enkel beschikbaar in vaste associatie met tipiracil, een inhibitor van het metabolisme van trifluridine.
Hydroxycarbamide wordt ook gebruikt bij ernstige vormen van sikkelcelziekte (*zie 2.3.4.*)

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Raltitrexed: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Rash.
- Dyspneu, interstitiële longaantasting.
- Neuropathie.
- Levertoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*
- Pemetrexed: ter preventie van de toxiciteit en de ernstige allergische reacties dienen patiënten gelijktijdig corticosteroïden, foliumzuur en vitamine B_{12} te krijgen.

13.1.3. Antitumorale antibiotica

Sommige door streptomyces-stammen geproduceerde antibiotica zijn te toxisch om als antibacteriële geneesmiddelen te worden gebruikt, maar hebben antitumorale eigenschappen.

13.1.3.1. Anthracyclines en mitoxantron

Plaatsbepaling

- Mitoxantron heeft in de SKP als indicatie bepaalde tumoren en bepaalde vormen van multiple sclerose (*zie 10.14.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Vroegere behandeling met maximale cumulatieve doses anthracyclines.
- Gebruik in combinatie met radiotherapie.
- Ernstig hartfalen; recent myocardinfarct; ernstige aritmieën.
- Doxorubicine, epirubicine, idarubicine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Idarubicine: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Voor intravesicale toediening: ook urineweginfectie; hematurie; invasieve blaastumoren; urethravernauwing.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*

- Belangrijke cardiotoxiciteit, die tot jaren na stoppen van de behandeling kan optreden en meestal irreversibel is. De cardiotoxiciteit is o.a. afhankelijk van de totale cumulatieve dosis.
- Stomatitis, oesofagitis.
- Hoge koorts binnen de 24 uur na toediening.
- Belangrijke weefselnecrose bij extravasatie (antidotum: dexrazoxaan, *zie 13.7.*).
- Doxorubicine in gepegyleerde liposomen: vergeleken met conventioneel doxorubicine minder cardiotoxiciteit maar meer mucocutane toxiciteit zoals hand-voetsyndroom en stomatitis.
- Mitoxantron: ook blauwverkleuring van sclerae en urine.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*
- Regelmatige controle van de cardiale ejectiefractie is vereist.

13.1.3.2. Bleomycine

Plaatsbepaling

- Bleomycine heeft in de SKP als indicatie verschillende tumoren.
- Bleomycine wordt ook intralesioneel gebruikt bij de lokale behandeling van therapieresistente wratten en niet-melanoom huidkanker op basis van beperkte evidentie (indicaties niet vermeld in de SKP).[4,5]
- Bleomyicne kan ook gebruikt worden voor maligne pericarditis[4] via een intrapericardiale toediening (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Longtoxiciteit, gaande tot longfibrose.
- Stomatitis, oesofagitis.
- Hyperkeratose, hyperpigmentatie van de huid.
- Extravasatie bij intraveneuze toediening kan leiden tot ernstige pijn, weefselbeschadiging en necrose.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*
- Syndroom van Raynaud bij associëren met vinblastine.
- Toename van de longtoxiciteit bij associëren met cisplatine.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.3.3. Mitomycine

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Longtoxiciteit gaande tot longfibrose, renale toxiciteit, stomatitis, hemolytisch-uremisch syndroom.
- Ulceratie bij extravasatie.

Zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.4. Topo-isomerase-inhibitoren

13.1.4.1. Topo-isomerase 1-inhibitoren

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Irinotecan: ook inflammatoire darmziekten, intestinale obstructie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Ernstige hematologische toxiciteit.
- Irinotecan: ook ernstige diarree, verminderde eetlust, koorts, cholinerg syndroom (rinitis, speekselvloed, zweten, bradycardie, miosis, hyperperistaltiek) dat uitdroging kan veroorzaken, verhoging van het bilirubine en van de leverenzymen.
- Topotecan: ook moeheid, diarree.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*
- Borstvoeding is gecontra-indiceerd tot 1 maand na de laatste toediening van irinotecan in liposomale vorm.

Interacties

- *Zie 13.1.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.4.2. Topo-isomerase 2-inhibitoren

Dexrazoxaan, een topo-isomerase-2-inhibitor die wordt voorgesteld als antidotum bij extravasatie van de anthracyclines, wordt besproken in *13.7.*; etoposide wordt hier besproken.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Perifere en centrale neurotoxiciteit, ernstige hematologische toxiciteit, hypotensie bij intraveneuze toediening.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Ze 13.1.*

Interacties

- *Ze 13.1.*

Bijzondere voorzorgen

- *Ze 13.1.*

13.1.5. Microtubulaire inhibitoren

13.1.5.1. Vinca rosea-alkaloïden

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Vincristine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Obstipatie en soms paralytische ileus.
- Syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH), met hyponatriëmie bij hoge doses.
- Belangrijke necrose met ulceratie bij extravasatie.
- Vinblastine en vincristine: ook centrale en perifere neurologische toxiciteit, met stoornissen van het autonome zenuwstelsel. Voor vincristine is de beenmergdepressie minder, maar de neurotoxiciteit meer uitgesproken.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*

- Vinblastine: syndroom van Raynaud bij associëren met bleomycine.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.5.2. Taxanen

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cabazitaxel, docetaxel: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Verhoogde capillaire permeabiliteit met hypotensie en oedeem.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Polyneuritis.
- Nagelveranderingen waaronder nagelloslating.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.1.*

Interacties

- *Zie 13.1.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13.1.*
- Bij gebruik van taxanen worden vooraf corticosteroïden toegediend ter preventie van overgevoeligheidsreacties en capillaire hyperpermeabiliteit.

13.1.5.3. Eribuline

Eribuline is een analoog van halichondrine dat geïsoleerd wordt uit een zeespons.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van de meeste chemotherapeutica, *zie 13.1.*
- Perifere neuropathie.

Zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- *Zie 13.1.*

13.1.6. Antitumorale associaties

Het gaat om de associatie van daunorubicine en cytarabine in liposomale vorm.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

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

- Voor cytarabine: *zie 13.1.2.3.*.
- In tegenstelling tot niet-liposomaal cytarabine, is er voor liposomaal cytarabine geen dosisaanpassing nodig bij matige of ernstige nierinsufficiëntie.
- Voor daunorubicine: *zie 13.1.3.1.*.

13.2. Targeted therapie

13.2.1. Monoklonale antilichamen

De volgende monoklonale antilichamen worden hier besproken:

- Antilichamen gericht tegen B-cellen: rituximab (via CD20), obinutuzumab (via CD20), tafasitamab (via CD19).
- CD38-remmers: daratumumab, isatuximab.
- EGFR-remmers: cetuximab, panitumumab, amivantamab (bispecifiek EGFR/MET-antilichaam).
- HER2-remmers: trastuzumab, pertuzumab, pertuzumab + trastuzumab.
- Angiogenese-remmers: bevacizumab (via VEGF-A), ramucirumab (via VEGFR-2).
- Andere: elotuzumab (gericht tegen SLAMF7), mogamulizumab (CCR4-remmer), dinutuximab (gericht tegen GD2), zolbetuximab (gericht tegen CLDN18.2.).

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek “Plaatsbepaling” van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Monoklonale antilichamen horen bij *targeted* therapie. De hier besproken monoklonale antilichamen richten zich specifiek op kankercellen of op hun micro-omgeving. Ze werken door tumorcellen direct aan te vallen, de immuunrespons te moduleren (elotuzumab, mogamulizumab) of tumorangiogenese te remmen (bevacizumab, ramucirumab). Sommige monoklonale antilichamen worden vaak gecombineerd met andere antitumorale middelen zoals chemotherapie.
- Monoklonale antilichamen die het immuunsysteem inzetten tegen kanker worden vermeld in *13.3.*.
- Monoklonale antilichamen die gekoppeld zijn aan een cytotoxisch middel worden besproken in *13.2.2.*.
- Bevacizumab wordt *off-label* soms ook gebruikt bij maculadegeneratie (*zie 16.9.*).[6]
- Obinutuzumab heeft in de SKP ook als indicatie lupus nefritis.
- Rituximab heeft in de SKP ook als indicaties reumatoïde artritis resistent tegen de andere *disease modifying antirheumatic drugs* (*zie 9.2.*), granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis (voor MabThera®) en pemfigus.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- Zie SKP.

Ongewenste effecten

- Amivantamab: dermatologische toxiciteit (o.a. rash, nageltoxiciteit), infusiegerelateerde reacties,

hypoalbuminemie, oedeem, stomatitis, gastro-intestinale stoornissen, hypocalciëmie, verhoogde leverwaarden, spierpijn, oculaire bijwerkingen (o.a. keratitis), veneuze trombo-embolie (vooral in combinatie met lazertinib). Meldingen van interstitiële longziekte en toxische epidermale necrolyse.

- Bevacizumab: hypertensie, bloedingen (epistaxis, tumorgeassocieerde bloedingen zoals gastro-intestinale bloedingen), vertraagde wondgenezing, trombo-embolie, proteïnurie, diarree, braken, stomatitis, gastro-intestinale perforaties, fistels, hematologische stoornissen, infecties, infusiegerelateerde reacties, hypomagnesiëmie; meldingen van kaakbeennecrose en posterieur reversibel encefalopathiesyndroom.
- Cetuximab: dermatologische toxiciteit, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, gastro-intestinale stoornissen zoals diarree, verhoogde leverwaarden, infusiegerelateerde reacties, oculaire bijwerkingen; soms veneuze trombo-embolie en interstitiële longziekte.
- Daratumumab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties (o.a. pneumonie), gastro-intestinale stoornissen, hypertensie, perifere neuropathie.
- Dinutuximab: ernstige neuropathische pijn, perifere neuropathie, agitatie, angst, infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties, visusstoornissen, capillaire extravasatie met hypotensie.
- Elotuzumab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties (o.a. pneumonie), diarree, psychische stoornissen, diepe veneuze trombose, hypo-esthesie, mogelijk secundaire maligniteiten.
- Isatuximab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties (o.a. pneumonie), gastro-intestinale stoornissen, hypertensie, voorkamerfibrillatie, mogelijk secundaire maligniteiten.
- Mogamulizumab: ernstige huidreacties tot syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, ernstige infecties, gastro-intestinale stoornissen, hypothyreoïdie, verhoogde leverwaarden, tumorlysissyndroom.
- Obinutuzumab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties, dermatologische bijwerkingen, tumorlysissyndroom, elektrolytstoornissen, hartritmestoornissen, hypertensie, dysurie, urine-incontinentie, afwijkingen in de coagulatie, niet-melanoom huidkanker; zelden progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
- Panitumumab: dermatologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties, elektrolytstoornissen (o.a. hypomagnesiëmie), oculaire bijwerkingen, veneuze trombo-embolie; soms interstitiële longziekte.
- Pertuzumab: cardiotoxiciteit (reversibel), hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, infusiegerelateerde reacties, perifere neuropathie, dermatologische bijwerkingen; soms interstitiële longziekte.
- Ramucirumab: hypertensie, bloedingen (epistaxis, tumorgeassocieerde bloedingen zoals gastro-intestinale bloedingen), vertraagde wondgenezing, arteriële trombo-embolie, proteïneurie, perifeer oedeem, stomatitis, diarree, gastro-intestinale obstructie, gastro-intestinale perforaties, fistels, elektrolytstoornissen, hematologische stoornissen, infecties, infusiegerelateerde reacties, hepatische encefalopathie bij leverkanker, hypothyreoïdie; meldingen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom.
- Rituximab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties, tumorlysissyndroom, elektrolytstoornissen, cardiovasculaire bijwerkingen zoals hypertensie, hypotensie, hartritmestoornissen; gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie, posterieur reversibel encefalopathie syndroom, interstitiële longziekte en ernstige huidreacties zoals toxische epidermale necrolyse en syndroom van Stevens-Johnson.
- Tafasitamab: hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties, infusiegerelateerde reacties, gastro-intestinale stoornissen, verhoogde leverwaarden, dermatologische reacties, elektrolytstoornissen, stijging serumcreatinine, paresthesie, smaakstoornissen, huidkanker (basaalcelcarcinoom), tumorlysissyndroom; gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
- Trastuzumab: cardiotoxiciteit (reversibel), infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, nierstoornissen, neurologische symptomen zoals paresthesie en smaakstoornissen, musculoskeletale pijn, dermatologische problemen (o.a. alopecia, rash,

nagelveranderingen), oogklachten, psychische stoornissen (insomnia, angst, depressie), mastitis, pulmonale problemen waaronder interstitiële longziekte.
- Zolbetuximab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, hypersecretie van speeksel, gewichtsverlies, perifeer oedeem, hypoalbuminemie, hypertensie, koude rillingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het gebruik van deze monoklonale antilichamen tijdens de zwangerschap wordt **in het algemeen afgeraden.** Voor sommige middelen is het **gecontra-indiceerd.**
  - Gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap zijn beperkt. Deze IgG-antilichamen passeren de placenta nauwelijks tijdens het eerste trimester, maar de placentapassage neemt toe vanaf het tweede trimester, met foetale blootstelling als gevolg.
  - De risico's voor de foetus en neonaat hangen samen met het doelwit van het antilichaam (bv. interferentie met angiogenese of immuunsysteem).
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende een periode na de laatste toediening (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding wordt **in het algemeen afgeraden** tijdens behandeling met deze monoklonale antilichamen en gedurende een periode na de laatste toediening (duur: zie SKP).
  - Monoklonale antilichamen zijn grote eiwitten (IgG) die in geringe mate in de moedermelk kunnen overgaan. De orale absorptie bij de zuigeling is waarschijnlijk gering door afbraak in het maagdarmkanaal, maar toxiciteit kan niet volledig worden uitgesloten.
  - De potentiële risico's voor de zuigeling hangen samen met het doelwit van het antilichaam (bv. effecten op het immuunsysteem of de groei).

Interacties

- Het risico op farmacokinetische interacties is gering. Monoklonale antilichamen worden niet gemetaboliseerd door CYP450-enzymen en zijn geen substraten voor transporteiwitten zoals P-gp.

Bijzondere voorzorgen

- Bij sommige monoklonale antilichamen wordt een ladingsdosis gegeven en wordt, omwille van overgevoeligheidsreacties, de eerste dosis langzamer toegediend. De patiënt dient nauwlettend opgevolgd te worden. Soms wordt ook premedicatie zoals antihistaminica en corticosteroïden, gegeven.
- HER2-remmers (trastuzumab, pertuzumab) kunnen cardiotoxiciteit veroorzaken, vooral bij patiënten die eerder anthracyclines kregen. De hartfunctie (LVEF) dient gecontroleerd te worden vóór, tijdens en een periode na de behandeling.
- Angiogenese-remmers (bevacizumab, ramucirumab):
  - Controle van de bloeddruk en opvolging van proteïnurie zijn vereist.
  - Er is een verhoogd risico op (ernstige) bloedingen en gastro-intestinale perforaties; voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia of antiaggregantia.
  - De behandeling moet worden onderbroken vóór en na een electieve chirurgische ingreep vanwege het risico op verstoorde wondheling.
- EGFR-remmers (cetuximab, panitumumab, amivantamab):
  - Elektrolyten: monitoring van de elektrolyten (vooral magnesium) tijdens en na de behandeling, voornamelijk bij cetuximab en panitumumab.
  - Huid: preventieve maatregelen en/of vroege behandeling van huidreacties worden aanbevolen.
  - Zonblootstelling: zonnebescherming wordt aanbevolen.
  - Ogen: bij symptomen suggestief voor keratitis (rood, pijnlijk oog) is dringende verwijzing naar een oogarts noodzakelijk.

- Amivantamab: voorzorgen bij de toediening wegens risico op infusiereacties, vooral bij de eerste toediening
- Antilichamen gericht tegen B-cellen (rituximab, obinutuzumab, tafasitamab):
  - Monitoring op infecties en screening op HBV-reactivatie is vereist vanwege langdurige B-cell depletie.
  - Levende vaccins zijn gecontra-indiceerd tot herstel van de B-cellen en (niet-levende) vaccinaties worden bij voorkeur vóór de start van de behandeling voltooid.
  - Waakzaamheid voor neurologische symptomen die kunnen wijzen op de zeldzame maar ernstige progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

13.2.2. Antilichaam-geneesmiddelconjugaten (ADC's)

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek *"Plaatsbepaling"* van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Antilichaam-geneesmiddelconjugaten (ADC's) zijn doelgerichte kankertherapieën waarbij een monoklonaal antilichaam gekoppeld is aan een cytotoxisch geneesmiddel via een chemische linker. Het antilichaam richt het toxine primair op tumorcellen, maar ook gezonde weefsels kunnen worden blootgesteld (bv. door voortijdige afgifte, lage antigeenexpressie op normale cellen of diffusie van het cytotoxisch middel naar naburige cellen).
- Het bijwerkingsprofiel is afhankelijk van het antilichaam, de linker en het cytotoxisch middel.
- ADC's worden vaak in combinatie met andere antitumorale middelen toegediend.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Inotuzumab ozogamycine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Brentuximab vedotin: perifere neuropathie, hematologische stoornissen, infusiegerelateerde reacties, gastro-intestinale stoornissen, leverfunctiestoornissen, huiduitslag, jeuk, hyperglykemie; gevallen van syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, acute pancreatitis, pulmonale toxiciteit, ernstige hepatotoxiciteit en progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
- Enfortumab vedotin: perifere neuropathie, gastro-intestinale stoornissen, anemie, infusiegerelateerde reacties, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie en huiduitslag, droge ogen, stijging leverenzymen, hyperglykemie (waaronder ketoacidose met fatale afloop), interstitiële longziekte, ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.
- Gemtuzumab ozogamicine: bloedingen (o.a. epistaxis, gastro-intestinaal en ter hoogte van het centraal zenuwstelsel), hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen (incl. stomatitis), infusiegerelateerde reacties, tumorlysissyndroom, hepatotoxiciteit waaronder veno-occlusieve leverziekte, huiduitslag, jeuk, hyperglykemie.
- Inotuzumab ozogamicine: bloedingen (o.a. epistaxis, gastro-intestinaal en ter hoogte van het centraal zenuwstelsel), hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, infusiegerelateerde reacties, tumorlysissyndroom, hepatotoxiciteit waaronder veno-occlusieve leverziekte, **QT-verlenging met risico van** *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Polatuzumab vedotine: perifere neuropathie, hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie en huiduitslag, infusiegerelateerde reacties,

hepatotoxiciteit, hypokaliëmie.

- Sacituzumab govitecan: gastro-intestinale stoornissen waaronder braken en ernstige diarree, hematologische stoornissen, infecties, infusiegerelateerde reacties, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie, huiduitslag en jeuk, artralgie, hyperglykemie, insomnia, angst, smaakstoornissen.
- Trastuzumab deruxtecan: cardiotoxiciteit (linkerventrikeldisfunctie), hematologische stoornissen, luchtweginfecties, interstitiële longziekte, gastro-intestinale stoornissen, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie en huiduitslag, visusstoornissen, droge ogen, musculoskeletale pijn, perifeer oedeem, stijging van de leverenzymen, infusiegerelateerde reacties, smaakstoornissen.
- Trastuzumab emtansine: cardiotoxiciteit (linkerventrikeldisfunctie), perifere neuropathie, urineweginfecties, interstitiële longziekte, hematologische stoornissen, bloedingen (o.a. ter hoogte van het centrale zenuwstelsel, longen en gastro-intestinaal), gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie, rash, nagelveranderingen, oculaire bijwerkingen, smaakstoornissen, perifeer oedeem, infusiegerelateerde reacties, stijging van de leverenzymen, meldingen van ernstige hepatotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik van ADC's tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd.** Het risico is vooral relevant bij ADC's met HER-2 gerichte antilichamen (trastuzumab-deruxtecan, trastuzumab-emtansine), gezien de gekende foetale toxiciteit van HER2-remmers.
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste toediening (duur: zie SKP).
- Toekomstige vaders:
  - Mannen worden geadviseerd om geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
  - In de meeste SKP's wordt aanbevolen om voorafgaand aan de behandeling advies in te winnen over behoud van de vruchtbaarheid (spermacryopreservatie).

Interacties

- De meeste ADC's vertonen geen CYP-gemedieerde interacties via het antilichaamgedeelte. Dit is wel mogelijk via de cytotoxische component. Voor een overzicht van mogelijke CYP- en P-gp-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.* en naar de SKP van elk middel.
- Inotuzumab ozogamycine: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het QT-interval verlengen (*zie Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- ADC's met een HER2-gericht antilichaam (trastuzumab deruxtecan en trastuzumab emtansine): de hartfunctie (LVEF) dient gecontroleerd te worden vóór en tijdens de behandeling.
- Trastuzumab-deruxtecan: kan interstitiële longziekte of pneumonitis veroorzaken, soms met fatale afloop. Nieuwe of verergerende hoest of dyspneu vereisen onmiddellijke evaluatie en tijdelijk stopzetten van de behandeling.

13.2.3. Proteïnekinase-inhibitoren

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek *"Plaatsbepaling"* van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.

- Proteïnekinase-inhibitoren beïnvloeden mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling, groei en uitzaaiing van kanker. De werking van deze laagmoleculaire substanties (small molecules) is gebaseerd op inhibitie van proteïnekinasen ter hoogte van diverse groeifactorreceptoren (geneesmiddelen die eindigen op "nib") of van cycline-afhankelijke kinases (CDK4/6-inhibitoren).
- Ze worden afhankelijk van hun specifieke werking ingedeeld in ALK-inhibitoren, BCR-ABL-inhibitoren, BRAF-inhibitoren, BTK-inhibitoren, CDK4/6-inhibitoren, EGFR-inhibitoren, FLT3-inhibitoren, JAK-inhibitoren, MEK-inhibitoren, mTOR-inhibitoren, PI3K-inhibitoren, VEGFR-inhibitoren en een aantal diverse.
- De proteïnekinase-inhibitoren worden oraal toegediend, dit vraagt bijzondere aandacht bij zorgverstrekkers in de ambulante zorg.
- Proteïnekinase-inhibitoren worden ook gebruikt bij immuungemedieerde aandoeningen: *zie 12.3.2.5.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidenib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, quizartinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Volgende ongewenste effecten worden gezien bij talrijke proteïnekinase-inhibitoren:
  - Gastro-intestinale stoornissen: nausea, braken, diarree, obstipatie.
  - Moeheid.
  - Huiduitslag, visusstoornissen.
  - Beenmergdepressie met neutropenie (risico van ernstige infecties), anemie, trombocytopenie (risico van bloedingen).
  - Leverstoornissen.
  - **Verlenging van het QT-interval**, met risico van torsades de pointes. Dit geldt voor bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidenib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, quizartinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib. Mogelijk geldt dit ook voor asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib. Voor de risicofactoren voor torsades de pointes: *zie Inl.6.2.2.*.
  - **Voor meer gedetailleerde informatie, zie de SKP's.**

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd.**
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens behandeling en gedurende een periode na de laatste toediening (duur: zie SKP).

Interacties

- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van kruidensupplementen en andere voedingssupplementen. Voor een overzicht van interacties met fytotherapie: zie *About Herbs-database* van het *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*.
- Voeding en middelen die de maag-pH beïnvloeden (zoals protonpompremmers, H_2-antagonisten,

antacida) kunnen de resorptie van proteïnekinase-inhibitoren wijzigen (middelafhankelijk).
- Verschillende proteïnekinase-inhibitoren geven aanleiding tot **QT-verlenging** met risico op torsades de pointes (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*), bij combinatie met andere geneesmiddelen die QT-verlenging geven of bij verhoging van de concentraties door inhibitie van de afbraak.
- Gelijktijdig gebruik met anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmers kan bij bepaalde proteïnekinase-inhibitoren het bloedingsrisico verhogen, in het bijzonder bij BTK-inhibitoren. Dit effect kan ook optreden, in variabele mate, bij angiogeneseremmers (bv. fruquintinib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib en sunitinib).
- Voor een overzicht van CYP- en P-gp-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.* en naar de SKP van elk middel, waar ook andere farmacokinetische interacties (zoals via de transporteiwitten OATP of BCRP) worden vermeld.

Bijzondere voorzorgen

- Zie SKP.

13.2.3.1. ALK-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.

13.2.3.2. BCR-ABL-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.

13.2.3.3. BRAF-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.
BRAF-inhibitoren (dabrafenib, encorafenib, vemurafenib) worden vaak gecombineerd met MEK-inhibitoren (*zie 13.2.3.9.*).

13.2.3.4. BTK-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.

13.2.3.5. CDK4/6-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.

13.2.3.6. EGFR-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.

13.2.3.7. FLT3-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.

13.2.3.8. JAK-inhibitoren

- Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.
- JAK-inhibitoren worden ook gebruikt bij de behandeling van auto-immuunziekten (*zie 12.3.2.5.1.*).
- Ruxolitinib wordt ook gebruikt bij de behandeling van *graft versus host disease*.
- Ruxolitinib voor topisch gebruik wordt besproken in *15.12.*.

13.2.3.9. MEK-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.
MEK-inhibitoren (binimetinib, cobimetinib, trametinib) worden vaak gecombineerd met BRAF-inhibitoren (*zie 13.2.3.3.*).

13.2.3.10. mTOR-inhibitoren

mTOR-inhibitoren worden ook gebruikt als immunosuppresiva bij transplantatie: *zie 12.3.1.6.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

- Zie SKP.

13.2.3.11. PI3K-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.

13.2.3.12. VEGFR-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.
VEGFR-inhibitoren remmen de angiogenese. Het gaat om fruquintinib. Er zijn ook proteïnekinase-inhibitoren die VEGFR inhiberen, maar daarnaast ook andere targets hebben (multikinase-inhibitoren). Deze middelen worden besproken onder *13.2.3.13.* (axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib).

13.2.3.13. Diverse proteïnekinase-inhibitoren

Voor algemene informatie over proteïnekinase-inhibitoren: *zie 13.2.3.*.
Dit hoofdstuk omvat de overige proteïnekinase-inhibitoren die niet zijn opgenomen in de eerder beschreven specifieke subgroepen. Het gaat om:
- Multikinase-inhibitoren: cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib.
- Selectieve inhibitoren van specifieke targets: entrectinib en larotrectinib (TRK), erdafitinib en pemigatinib (FGFR), ivosidenib (IDH1), ripretinib (KIT, PDGFRA), selpercatinib (RET), tepotinib (MET).

13.2.4. PARP-inhibitoren

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek *"Plaatsbepaling"* van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- PARP-inhibitoren behoren bij *targeted* therapie. Ze verhinderen de werking van een proteïne (PARP) dat beschadigd DNA herstelt.
- De associatie van de PARP-inhibitor niraparib en het anti-androgeen abirateron wordt besproken in

13.4.5..

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen.
- Vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, stijging serumcreatinine.
- Secundaire hematologische maligniteiten (myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie (MDS/AML)).
- Niraparib: ook hypertensie, tachycardie, rash, hoest, dyspneu, infecties, psychische klachten (o.a. insomnia), musculoskeletale pijn, hypokaliëmie, stomatitis, gewichtsverlies, fotosensibilisatie, perifeer oedeem, overgevoeligheidsreacties, stijging leverenzymen, soms pneumonitis, zelden posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES).
- Olaparib: ook hypertensie, musculoskeletale pijn, rash, hoest en dyspneu, stijging transaminasen en gevallen van leverschade, overgevoeligheidsreacties, veneuze trombo-embolie en soms pneumonitis.
- Rucaparib: ook fotosensibilisatie, dehydratie, stomatitis, dyspneu, rash, stijging leverenzymen, hypercholesterolemie, overgevoeligheidsreacties, darmobstructie.
- Talazoparib: ook alopecie, stomatitis, veneuze trombo-embolie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd** wegens risico op **teratogene effecten.**
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling en gedurende een periode na de laatste toediening (duur: zie SKP).

Interacties

- Voor een overzicht van CYP- en P-gp-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.* en naar de SKP van elk middel, waar ook andere farmacokinetische interacties (zoals via de transporteiwitten OATP of BCRP) worden vermeld.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van het bloedbeeld is aanbevolen wegens het risico op myelosuppressie.
- Niraparib: controle van de bloeddruk is noodzakelijk, vooral in het begin van de behandeling.
- Rucaparib: blootstelling aan zon- en UV-stralen dient te worden beperkt en het gebruik van zonnecrème met hoge beschermingsgraad is aangewezen.

13.2.5. Proteasoominhibitoren

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek *"Plaatsbepaling"* van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Proteasoominhibitoren horen bij *targeted therapy*. Ze inhiberen de werking van het proteasoom, een cellulaire structuur die instaat voor de afbraak van proteïnen in de cel.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.
- Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, vermoeidheid en infecties (o.a. herpes zoster).
- Cardiale toxiciteit (vooral bij carfilzomib) en pulmonale toxiciteit.
- Zelden posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES), tumorlysissyndroom en trombotische micro-angiopathie.
- Bortezomib: ook perifere neuropathie (soms met autonome symptomen zoals hypotensie); dyspneu, huiduitslag en musculoskeletale pijn.
- Carfilzomib: ook cardiovasculaire toxiciteit (hartfalen, ischemie, hypertensie), dyspneu en infuusreacties; acuut nierfalen.
- Ixazomib: ook perifere neuropathie, rash, perifeer oedeem en musculoskeletale klachten; zelden ernstige cutane reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd.** Bij combinatiebehandeling met lenalidomide gelden de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor lenalidomide.
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling en gedurende een periode na de laatste toediening (duur: zie SKP).

Interacties

- Voor een overzicht van CYP-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. in Inl.6.3.* en naar de SKP van elk middel, waar ook andere farmacokinetische interacties worden vermeld.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van het bloedbeeld is aanbevolen wegens het risico op hematologische toxiciteit.
- Profylaxe tegen herpes zoster wordt aanbevolen tijdens behandeling.
- Bortezomib, ixazomib: alertheid voor tekenen van perifere neuropathie is aangewezen.
- Carfilzomib: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen; controle van bloeddruk en tekenen van hartfalen is aangewezen; opvolging van nierfunctie en hydratatiestatus is aangewezen.
- Ixazomib: voorzichtigheid bij leverfunctiestoornissen; controle van leverenzymen kan aangewezen zijn.

13.2.6. Inhibitoren van de *Hedgehog*-signaalroute

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek “Plaatsbepaling” van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Inhibitoren van de Hedgehog-signaalroute horen bij *targeted* therapy. Ze remmen de Hedgehog-signaaltransductie door in te werken op componenten van deze route (bv. het SMO-eiwit), waardoor

proliferatie en overleving van tumorcellen worden geremd.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.
- Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Spiertoxiciteit (spierspasmen, myalgie, stijging van CK).
- Alopecie, jeuk, huiduitslag, vermoeidheid.
- Gastro-intestinale stoornissen, gewichtsverlies, smaakstoornissen, stijging leverenzymen.
- Amenorroe.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd** wegens **teratogene effecten;** voor deze middelen geldt een **zwangerschapspreventieprogramma.**
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling en gedurende een periode na de laatste toediening (duur: zie SKP).

Interacties

- Voorzichtigheid met middelen die myotoxiciteit kunnen veroorzaken (zoals statines).
- Voor een overzicht van CYP-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.* en naar de SKP van elk middel, waar ook andere farmacokinetische interacties (zoals via het transporteiwit OATP) worden vermeld.

Bijzondere voorzorgen

- Zie SKP.

13.3. Immuuntherapie

13.3.1. Immuuncheckpoint-inhibitoren

Het gaat om:
- CTLA-4-inhibitoren: ipilimumab, tremelimumab.
- PD-1-inhibitoren: dostarlimab, cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab.
- PD-L1-inhibitoren: atezolizumab, avelumab, durvalumab.
- Associaties: nivolumab (PD-1) + relatlimab (LAG-3-inhibitor).

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek *"Plaatsbepaling"* van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- De immuuncheckpoint-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen die de negatieve regulatoren van T-celactivatie inhiberen waardoor de immuunrespons tegen tumorcellen wordt versterkt (*zie Folia juli 2019*).
- Deze geneesmiddelen worden afhankelijk van de indicatie alleen of in combinatie met andere

antitumorale behandelingen gebruikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Ongewenste effecten

- **De eerste symptomen van immunologische reacties, ongeacht hoe lang de patiënt al behandeld wordt, zijn dikwijls aspecifiek (zie Bijzondere voorzorgen).**
- Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.
- Elk orgaan kan getroffen worden door immuungerelateerde ongewenste effecten, zelden **ook meerdere maanden na de laatste toediening**. Vaak zijn het huidreacties (bv. rash, jeuk); maar het kan ook gaan om o.a. endocrinopathie (bv. schildklierdisfunctie), pneumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, pancreatitis, neuropathie, meningo-encefalitis, artritis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap wordt **afgeraden** gezien het werkingsmechanisme van immuuncheckpoint-inhibitoren (immuunactivatie). Voor algemene gegevens over monoklonale antilichamen, *zie 13.2.1.* rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"*.
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding wordt **afgeraden** tijdens behandeling en gedurende een periode na de laatste toediening (duur: zie SKP).

Interacties

- Immunosuppressiva (bv. corticosteroïden): indien mogelijk vermijden voor de start van de behandeling (mogelijke impact op werkzaamheid); ze kunnen wel worden gebruikt bij immuungerelateerde bijwerkingen.
- Monoklonale antilichamen worden niet gemetaboliseerd door CYP450-enzymen en zijn geen substraten voor transporteiwitten zoals P-gp.

Bijzondere voorzorgen

- Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen **elk orgaansysteem** treffen. **De eerste symptomen van immunologische reacties, ongeacht hoe lang de patiënt al behandeld wordt, zijn dikwijls aspecifiek: diarree en/of buikpijn, aspecifieke hoofdpijnklachten, hoesten en dyspneu (***zie Folia juli 2019***). De behandeling van deze ongewenste effecten behoort tot de gespecialiseerde zorg. Alertheid en een snelle doorverwijzing zijn van groot belang.**

13.3.2. Celtherapie

13.3.2.1. CAR-T-celtherapie

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek *"Plaatsbepaling"* van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- CAR-T-celtherapieën bestaan uit genetisch gemodificeerde T-cellen die voorzien zijn van chimere antigeenreceptoren (CAR). De CAR op de T-cel herkent en bindt met specifieke proteïnen op de kankercel, wat een immuunreactie uitlokt.
- De CAR-T-celtherapieën die momenteel in België vergund zijn, zijn autologe CAR T-cellen gericht tegen

CD19 of tegen BCMA. Ze hebben bepaalde hematologische maligniteiten als indicatie. Het gaat om één toediening volgend op een korte voorbehandeling met lymfocytendepletie-chemotherapie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- De contra-indicaties voor lymfocytendepletie-chemotherapie moeten in overweging genomen worden.

Ongewenste effecten

- Het **cytokine-release-syndroom (CRS)** komt bij de meeste patiënten voor, maar de ernst kan sterk variëren. De eerste symptomen zijn o.a. koorts, hypotensie, tachycardie, rillingen, hypoxie. Ernstige CRS, inclusief fatale of levensbedreigende gevallen, komen frequent voor.
- CRS kan gepaard gaan met dysfunctie van eindorganen (bv. lever, nieren, hart en longen) en verslechtering van onderliggende orgaanpathologieën. In bepaalde gevallen kunnen macrofaagactivatiesyndroom en hemofagocytaire lymfohistiocytose optreden.
- **Neurologische stoornissen** komen frequent voor: bv. encefalopathie, tremor, ataxie, delier, hemiparase, epileptische insulten. Deze kunnen levensbedreigend of fataal zijn.
- Infecties komen frequent voor. Ook verhoogd risico op virale reactivering (bv. hepatitis B virus).
- Hematologische stoornissen (ook langdurige cytopenieën), coagulopathie, verhoogde transaminasen, hyperbilirubinemie, elektrolytenstoornissen, hyperglykemie, hypoalbuminemie, verlaagde immunoglobulines.
- Gastro-intestinale stoornissen, respiratoire klachten, psychische klachten, hartaandoeningen, hypertensie, trombose, motore disfunctie, spierpijn, verminderde nierfunctie, huiduitslag, oedeem, pijn, verminderd gezichtsvermogen, overgevoeligheidsreacties.
- Tumorlysis-syndroom en secundaire maligniteiten (*zie Folia januari 2026*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap wordt **afgeraden.** Zwangerschap moet worden uitgesloten vóór de behandeling.
  - Voor anticonceptie wordt verwezen naar de aanbevelingen voor de lymfodepletie-chemotherapie; er zijn geen gegevens om de duur van anticonceptie na de CAR-T-behandeling te bepalen.
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding wordt **afgeraden.**

Interacties

- Systemische immunosuppressiva (bv. corticosteroïden) kunnen de expansie en werking van CAR-T-cellen verminderen en moeten vóór de infusie vermeden worden, tenzij strikt noodzakelijk; ze kunnen wel gebruikt worden voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen.

Bijzondere voorzorgen

- Voorafgaand aan de afname van de witte bloedcellen, moet er gescreend worden voor hepatitis B, hepatitis C en HIV.
- Tocilizumab moet beschikbaar zijn in het gekwalificeerd behandelcentrum voor het geval dat CRS optreedt.
- Dagelijkse controle van symptomen van CRS, neurologische stoornissen en andere ongewenste effecten gedurende minstens de eerste 10 dagen na infusie.
- Patiënten moeten minstens 4 weken na de infusie in de de buurt blijven van een gekwalificeerd behandelcentrum. Patiënten moeten dringend medische hulp zoeken als er tekenen of symptomen van

CRS en neurologische stoornissen optreden.
- Cytopenieën kunnen meerdere weken na de behandeling aanwezig zijn.
- Patiënten mogen niet autorijden of zware/mogelijk gevaarlijke machines bedienen tot minstens 8 weken na de infusie of totdat neurologische ongewenste effecten verdwenen zijn.
- Levende vaccins worden niet aanbevolen gedurende minstens 6 weken voorafgaand aan de lymfocytendepletie-chemotherapie, tijdens de CAR-T-celtherapie en tot herstel van het immuunsysteem na behandeling.

13.3.2.2. Diverse celtherapieën

13.3.2.2.1. Tabelecleucel

Tabelecleucel is een allogene T-cel immunotherapie specifiek gericht tegen cellen geïnfecteerd met het Epstein-Barr virus bij post-transplantaat lymfoproliferatieve ziekte.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Ongewenste effecten

- Cytokine-release-syndroom (CRS).
- Neurotoxiciteit.
- Hematologische stoornissen (cytopenieën kunnen meerdere weken aanhouden).
- Infecties (bovenste luchtwegen, huid).
- Graft versus host disease (GVHD), tumor flare.
- Leverfunctiestoornissen, gastro-intestinale stoornissen, elektrolytstoornissen, vermoeidheid, musculoskeletale pijn, verminderde eetlust, psychische stoornissen, tachycardie, hypotensie, dermatologische ongewenste effecten, stijging serumcreatine en LDH.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap wordt **afgeraden** wegens gebrek aan gegevens en een mogelijk risico voor de foetus. Zwangerschap moet worden uitgesloten vóór de behandeling.
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding wordt **afgeraden.** Het is niet bekend of tabelecleucel wordt uitgescheiden in de moedermelk; een risico voor het kind kan niet worden uitgesloten.

Interacties

- Immunosuppressiva (bv. corticosteroïden): kunnen de werkzaamheid beïnvloeden; de dosis van corticosteroïden dient indien mogelijk te worden verlaagd.

Bijzondere voorzorgen

- Nauwgezette opvolging op CRS, neurotoxiciteit, infecties en GVHD tijdens en na toediening.
- Omdat tabelecleucel een allogene (donorafgeleide) T-celtherapie is, bestaat er een risico op GVHD. Bij symptomen zoals huiduitslag, diarree of leverfunctiestoornissen is snelle evaluatie vereist.
- Levende verzwakte vaccins vermijden vanaf minstens 6 weken vóór de behandeling tot herstel van het immuunsysteem.

13.3.2.2.2. Methoxsaleen

Methoxsaleen is een fotosensibiliserend middel dat ex vivo wordt gebruikt (extracorporele fotoferese) bij de behandeling van cutaan T-cellymfoom.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.
- Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Oculaire complicaties (cataract, chorioretinitis).
- Fototoxische reacties (bv. jeuk of erytheem).
- Infecties, hypotensie, gastro-intestinale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd**.
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen tijdens de behandeling en gedurende respectievelijk 6 maanden (vrouwen) en 3 maanden (mannen) na de laatste cyclus van de fotoferesetherapie.
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling.

Interacties

- Gelijktijdig gebruik met fotosensibiliserende of cytotoxische middelen (zie SKP) verhoogt het risico op fototoxiciteit.
- Voor een overzicht van CYP-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. in Inl.6.3*.

Bijzondere voorzorgen

- De ogen van de patiënt moeten beschermd worden tijdens de behandeling en tot 24 uur erna met een omvattende UVA-ondoorzichtige zonnebril.
- Blootstelling van de huid aan zonlicht dient vermeden te worden tot 24 uur na de fotoferesebehandeling.
- Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, wegens mogelijke hemodynamische veranderingen tijdens de extracorporale circulatie.
- Bij verhoogde triglyceriden (> 300 mg/dl) kan de efficiëntie van fotoferese afnemen; patiënten moeten vóór de behandeling nuchter zijn.
- Bij leverfunctiestoornissen kan de halfwaardetijd van methoxsaleen verlengd zijn, met langdurige lichtgevoeligheid tot gevolg; blootstelling aan zonlicht moet dan eventueel langer worden vermeden.

13.3.3. Bispecifieke T-cel *engagers*

Het gaat om:

- Target CD19: blinatumomab.
- Target CD20: epcoritamab, glofitamab en mosunetuzumab.
- Target BCMA: elranatamab en teclistamab.
- Andere targets: tebentafusp (target gp100), talquetamab (target GPRC5D).

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek “Plaatsbepaling” van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- T- cel “*engagers*” zijn nieuwe vormen van immuuntherapie die een T-celgemedieerde celdood van tumorcellen beogen. Bispecifieke T-cel engagers binden tegelijkertijd aan de T-cel (via CD3) en aan

tumorspecifieke antigenen.
- Deze geneesmiddelen worden afhankelijk van de indicatie alleen of in combinatie met andere antitumorale behandelingen gebruikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Blinatumomab: **borstvoeding** (SKP).

Ongewenste effecten

- Blinatumomab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, verlaagde immunoglobulinen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, infuusreacties, tumorlysissyndroom, verhoogde levertesten, pancreatitis.
- Elranatamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hypogammaglobulinemie, hematologische stoornissen, infecties (urinewegen, bovenste luchtwegen, pneumonie en sepsis), gastro-intestinale stoornissen, injectiegerelateerde reacties, verminderde eetlust, huiduitslag, droge huid, artralgie, hypokaliëmie.
- Epcoritamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, infecties, leverfunctiestoornissen, tumor flare, pleurale effusie, gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, elektrolytstoornissen, hartritmestoornissen, huiduitslag, pruritus, musculoskeletale pijn, injectiegerelateerde reacties, stijging creatinine.
- Glofitamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, infecties, tumor flare, tumorlysissyndroom, gastro-intestinale stoornissen, pleurale effusie, huiduitslag, verhoogde levertesten, elektrolytstoornissen.
- Mosunetuzumab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, dermatologische bijwerkingen, *tumor flare*, verhoogde levertesten, elektrolytstoornissen.
- Talquetamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, hypo-gammaglobulinemie, infecties, orale toxiciteit (waaronder dysgeusie, droge mond, dysfagie, stomatitis), gastro-intestinale stoornissen, nagelafwijkingen, huidreacties, pruritus, alopecia, verminderde eetlust en gewichtsverlies, musculoskeletale pijn, elektrolytstoornissen, verhoogde levertesten en INR, reacties op de injectieplaats.
- Tebentafusp: cytokine-release-syndroom, acute huidreacties, leverfunctiestoornissen, hartritmestoornissen, verminderde eetlust, gastro-intestinale stoornissen, elektrolytstoornissen, huidreacties (o.a. hypo-/hyperpigmentatie), pruritus, alopecia, musculoskeletale pijn, insomnia, angst, verhoogde levertesten en lipase.
- Teclistamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties (vooral bovenste luchtweginfecties, pneumonie), musculoske-letale pijn, gastro-intestinale stoornissen, elektrolytstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap wordt **afgeraden** wegens gebrek aan gegevens en een mogelijk risico voor de foetus. Voor algemene gegevens over monoklonale antilichamen, *zie 13.2.1.* rubriek "*Zwangerschap en borstvoeding*".
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding wordt **afgeraden** tijdens de behandeling en gedurende een periode na de laatste

toediening (duur: zie SKP).

Interacties

- Zie SKP.

Bijzondere voorzorgen

- Stapsgewijze dosisopbouw en premedicatie worden gebruikt om cytokine-release-syndroom (CRS) en infuusreacties te beperken; nauwgezette opvolging is vereist, vooral bij de eerste toedieningen.
- CRS en neurotoxiciteit kunnen optreden en vereisen snelle herkenning en behandeling.
- Verhoogd risico op ernstige infecties; patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd.
- Bij patiënten met hoge tumorlast is voorzichtigheid geboden wegens risico op tumorlysissyndroom; profylaxe en monitoring kunnen aangewezen zijn.
- Levende vaccins moeten worden vermeden tijdens de behandeling en tot herstel van het immuunsysteem.

13.3.4. Diverse immunotherapeutische middelen

Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek “Plaatsbepaling” van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Bacillus Calmette-Guérin (BCG) wordt gerekend bij niet-specifieke immunotherapiemiddelen.
- Intravesicale BCG is een vorm van lokale immunotherapie waarbij een immuunrespons in de blaas wordt opgewekt tegen tumorcellen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.
- Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Cystitis, griepachtige symptomen (koorts, malaise), gastro-intestinale stoornissen en musculoskeletale klachten; soms urineweginfecties en systemische BCG-infectie (o.a. pneumonitis, hepatitis).
- Zelden ernstige systemische infecties (sepsis) en vasculitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Interacties

- Antibiotica en tuberculostatica: gelijktijdig gebruik vermijden; kunnen de werkzaamheid van BCG verminderen.
- Indien behandeling met een antibioticum nodig is, de intravesicale BCG-instillatie uitstellen tot na beëindiging van de antibioticatherapie.
- Immunosuppressiva: kunnen de immuunrespons en werkzaamheid van BCG verminderen; combinatie vermijden.

Bijzondere voorzorgen

- Zie SKP.

Thalidomide en analogen

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek “Plaatsbepaling” van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Thalidomide en de thalidomide-analogen lenalidomide en pomalidomide wordt gerekend bij niet-specifieke immunotherapiemiddelen.
- Thalidomide en zijn analogen zijn immunomodulerende middelen met anti-angiogene en antitumorale eigenschappen, voornamelijk gebruikt bij hematologische maligniteiten.
- Deze geneesmiddelen worden vaak in combinatie met andere antitumorale behandelingen gebruikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.
- **Zwangerschap.**

Ongewenste effecten

- Hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, trombo-embolie, gastro-intestinale stoornissen, infecties (o.a. herpes zoster), vermoeidheid, rash, stijging leverenzymen.
- Zelden ernstige huidreacties, progressieve multifocale leuko-encefalopathie en secundaire maligniteiten.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd.**
  - Thalidomide is **sterk teratogeen**; de thalidomide-analogen lenalidomide en pomalidomide worden in dit verband met thalidomide gelijkgesteld.
  - Voor deze middelen geldt een **zwangerschapspreventieprogramma** dat van toepassing is op zowel vrouwen als mannen.
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding wordt **afgeraden** tijdens de behandeling.

Interacties

- Zie SKP.
- Voor een overzicht van CYP- en P-gp-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.* en naar de SKP van elk middel, waar ook andere farmacokinetische interacties (zoals via transporteiwit OATP) worden vermeld.

Bijzondere voorzorgen

- Zie SKP.

13.4. Anti-hormonale middelen in de oncologie

Dit hoofdstuk bespreekt een aantal anti-hormonale middelen die bijna uitsluitend in de oncologie gebruikt worden.

13.4.1. Tamoxifen

Tamoxifen is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator. De andere selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren worden elders besproken. Bazedoxifeen (in associatie met oestrogenen), gebruikt voor postmenopauzale symptomen, in *6.3.5.*. Raloxifeen, gebruikt voor osteoporose, in *9.5.3.*, en clomifeen gebruikt in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid in *6.5.1.*.
Tamoxifen heeft een agonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van skelet en lever, een antagonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel, en een partieel agonistisch effect ter hoogte van het endometrium.

Plaatsbepaling

- Tamoxifen wordt gebruikt bij premenopauzale en postmenopauzale vrouwen voor de behandeling van hormoonreceptor-positief borstcarcinoom [*zie Folia januari 2021*]. De behandeling met tamoxifen als adjuvante therapie duurt klassiek 5 jaar. Afhankelijk van het risicoprofiel van de initiële kanker kan een behandeling van 10 jaar een voordeel geven ten opzichte van een behandeling van 5 jaar. Hierbij moet de afweging gemaakt worden met de ongewenste effecten van tamoxifen (bv. risico op endometriumkanker of trombo-embolie).
- Over gebruik van tamoxifen in primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een sterk verhoogd risico bestaat geen eensgezindheid; indicatie niet vermeld in de SKP [*zie Folia juli 2021*].
- Een behandeling gedurende drie maanden met tamoxifen (10 tot 20 mg p.d.) kan doeltreffend zijn bij ernstige mastodynie[7],[8] of bij storende gynaecomastie bij de man (indicaties niet vermeld in de SKP).[7]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen: frequent.
- Vaginale droogte met dyspareunie en pruritus vulvae: frequent.
- Cystische hyperplasie van het endometrium, met vaginaal bloedverlies en zelden ontwikkeling van endometriumcarcinoom.
- Ovariumcysten en (frequent) oligo- of amenorroe, irregulaire menses bij premenopauzale vrouwen.
- Nausea en braken.
- Kuitkrampen.
- Visusstoornissen.
- Rash.
- Hypercalciëmie, hypertriglyceridemie.
- Leukopenie en trombocytopenie.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie en TIA.
- Leverfunctiestoornissen die kunnen leiden tot ernstige leverafwijkingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd.** Vóór de start van de behandeling moet een zwangerschap worden uitgesloten.
  - Een niet-hormonaal contraceptivum is vereist tijdens de behandeling en tot 9 maanden na stopzetting van tamoxifen.
- Borstvoeding:

- Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling.

Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Tamoxifen is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Tamoxifen is een prodrug en wordt door CYP2D6 omgezet tot zijn actieve metaboliet. **Gebruik van paroxetine en fluoxetine, krachtige CYP2D6–inhibitoren, wordt afgeraden bij vrouwen behandeld met tamoxifen** [*zie Folia april 2010*].

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van hyperplasie en carcinoom van het endometrium, is jaarlijkse echografische controle van het *cavum uteri*, met eventueel biopsie, aangewezen, zeker bij uterien bloedverlies.
- Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met antecedenten van veneuze trombo-embolie. Bij majeure ingrepen of bij langdurige immobiliteit, dient anticoagulerende profylaxe overwogen te worden.

13.4.2. Fulvestrant

Fulvestrant is een zuivere antagonist ter hoogte van de oestrogeenreceptoren.

Plaatsbepaling

- Fulvestrant wordt gebruikt bij vrouwen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom (*zie Folia januari 2021*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen: frequent.
- Nausea, hoofdpijn.
- Rash.
- Stijging van de leverenzymen.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd.**
  - Betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens de behandeling en tot 2 jaar na de laatste dosis.
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling.

Bijzondere voorzorgen

- Zie SKP.

13.4.3. Aromatase-inhibitoren

Anastrozol, exemestan en letrozol inhiberen of inactiveren het enzym aromatase in de perifere weefsels, en remmen zo de oestrogeensynthese uit androgene precursors afkomstig van de bijnier en ovaria.

Plaatsbepaling

- Aromatase-inhibitoren zijn geïndiceerd (SKP) als adjuvante therapie (na heelkunde) bij postmenopauzale vrouwen voor borstkanker in een vroeg stadium [*zie Folia januari 2021*]. Ze worden klassiek 5 jaar gegeven. Afhankelijk van het risicoprofiel van de initiële kanker kan het aanvullend toedienen van aromatase-inhibitoren tot 5 jaar volgend op een initiële anti-hormonale behandeling van 5 jaar een voordeel geven op bepaalde eindpunten.[9] Hierbij dient de afweging gemaakt te worden met de ongewenste effecten van de aromatase-inhibitoren (bv. gewrichtsklachten, fracturen) en met het feit dat er voor deze aanpak geen bewezen effect is op de totale overleving.[9]
- Aromatase-inhibitoren hebben in de SKP ook als indicatie geavanceerde hormoonreceptor-positieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen [*zie Folia januari 2021*].
- Over gebruik van aromatase-inhibitoren in primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een sterk verhoogd risico bestaat geen eensgezindheid; indicatie niet vermeld in de SKP [*zie Folia juli 2021*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Premenopauzale vrouwen.

Ongewenste effecten

- Verergeren van perimenopauzale warmte-opwellingen, vaginale droogte en dyspareunie.
- Gewrichtsklachten.
- Daling van de botdensiteit met verhoogd fractuurrisico.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (minder dan met tamoxifen).

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding is **gecontra-indiceerd.**

Bijzondere voorzorgen

- Aromatase-inhibitoren mogen niet gebruikt worden bij premenopauzale vrouwen. Bij onduidelijke menopauzale status moet deze biochemisch worden bevestigd vóór de start van de behandeling.
- Bij vrouwen met osteoporose of verhoogd risico daarop is een evaluatie van de botdensiteit vóór de start en regelmatige opvolging aangewezen; profylaxe of behandeling van osteoporose moet worden overwogen.

13.4.4. Anti-androgenen

Hier worden de anti-androgenen besproken die primair gebruikt worden bij prostaatcarcinoom. Cyproteron heeft, naast prostaatcarcinoom, nog andere indicaties, en wordt besproken in *5.4.5.*. De anti-androgenen worden oraal toegediend.
Apalutamide, bicalutamide, darolutamide, cyproteron en enzalutamide zijn antagonisten ter hoogte van de androgeenreceptoren.
Abirateronacetaat is een androgeensyntheseremmer.

Plaatsbepaling

- Androgeendeprivatie therapie (ADT) vormt de basis van de behandeling van prostaatkanker. Dit gebeurt doorgaans met injecties van een LHRH-agonist (*zie 5.4.6.*) of een LHRH-antagonist (*zie 5.4.7.*). Een LHRH-agonist kan in het begin van de behandeling stijgende testosteronniveaus veroorzaken en symptomen verergeren. Dit kan opgevangen worden door in de eerste weken een anti-androgeen toe te voegen.[10]

- Bij gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatcarcinoom zijn er, aanvullend aan ADT, verschillende therapeutische opties waaronder anti-androgenen. Anti-androgenen onderdrukken de werking van perifere androgenen.[11]
- Op termijn evolueert een hormoongevoelige prostaatcarcinoom naar een castratie-resistente prostaatcarcinoom (CRPC). Bij (gemetastaseerde) CRPC wordt ADT voortgezet en kunnen ook anti-androgenen toegevoegd worden.[11]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding bij de partner van de man.**
- Abirateron: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, gynaecomastie, vermoeidheid, myopathie, verminderde libido, erectiele dysfunctie, alopecie, depressie, gedaalde botdensiteit en fracturen, dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie bij langdurig gebruik.
- Cardiovasculaire bijwerkingen: hypertensie, ischemische hartziekte en hartfalen.
- Huidreacties, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit.
- Signaal van cognitieve stoornissen.[12]
- Abirateron: ook perifeer oedeem, hypokaliëmie, aritmieën, urineweginfecties.
- Apalutamide: ook gewichtsverlies, artralgie, hypothyroïdie en dysgeusie.
- Bicalutamide: ook anemie, interstitiële longziekte.
- Darolutamide: ook neutropenie.
- Enzalutamide: ook neutropenie, neuropsychische stoornissen, convulsies.

Zwangerschap en borstvoeding

- Deze geneesmiddelen zijn volgens de SKP enkel geïndiceerd bij mannen. Ze zijn gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap wegens het risico op schadelijke effecten op de foetus.
- Bij seksuele betrekkingen met een vrouw die zwanger kan worden moet een condoom gebruikt worden, aangevuld met een andere anticonceptiemethode. Dit is nodig tijdens de behandeling en tot 1 week erna met darolutamide, tot 130 dagen erna met bicalutamide en tot 3 maanden na stoppen van de behandeling met apalutamide en enzalutamide.
- Borstvoeding wordt afgeraden.

Interacties

- Spironolacton zou de effecten van abirateron kunnen tegengaan door binding aan de androgeenreceptor, met stijging van het PSA.
- Abirateron is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van CYP2D6 en CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Apalutamide is een inductor van CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 en P-gp (*zie Tabel Ic.*, *Tabel Id. en Tabel Ie. in Inl.6.3.*).
- Darolutamide is een substraat van CYP 3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Enzalutamide is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4, en inductor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.
- Abirateron: wordt altijd in combinatie met prednison of prednisolon gegeven gezien de mineralcorticoïde effecten (hypertensie, waterretentie en hypokaliëmie) van abirateron.

- Apalutamide en enzalutamide: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van of risicofactoren voor convulsies.

13.4.5. Associaties

De associatie van de PARP-inhibitor niraparib (*zie 13.2.4.*) en het anti-androgeen abirateron (*zie 13.4.4.*) wordt hier besproken.

Plaatsbepaling

- Voor de plaatsbepaling van de anti-androgenen bij prostaatkanker: *zie 13.4.4.*.
- Gezien het werkingsmechanisme van de PARP-inhibitoren, heeft niraparib bij de behandeling van prostaatkanker alleen een indicatie bij patiënten met een BRCA 1/2 mutatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie.
- In combinatie met Radium-223.

Ongewenste effecten

- Hematologische stoornissen, infecties (vooral urineweginfecties).
- Gastro-intestinale stoornissen (vooral anorexie, constipatie, nausea, braken).
- Hepatitis, leverfunctiestoornissen.
- Hypokaliëmie, stijging creatinine.
- Psychische stoornissen (o.a. insomnia, depressie, angst), duizeligheid).
- Hypertensie, cardiale effecten (o.a. tachycardie, hartkloppingen, atriumfibrilleren, hartfalen).
- Dyspneu, longembolie, pneumonitis.
- Huiduitslag, rugpijn, artralgie, myalgie, vermoeidheid.
- Hematurie, perifeer oedeem.
- Fracturen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Dit geneesmidel is volgens de SKP enkel geïndiceerd bij mannen. Het is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap wegens het risico op schadelijke effecten op de foetus.
- Bij seksuele betrekkingen met een vrouw die zwanger kan worden moet **een condoom** gebruikt worden, aangevuld met een andere effectieve anticonceptiemethode. Dit is nodig tijdens de behandeling en tot 4 maanden na stoppen van de behandeling. Een condoom moet ook gebruikt worden bij seksueel contact met een zwangere vrouw tot 4 maanden na stoppen van de behandeling.
- Borstvoeding wordt tijdens gebruik afgeraden.

Interacties

- Abirateron is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van CYP2D6 en CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Spironolacton zou de effecten van abirateron kunnen tegengaan door binding aan de androgeenreceptor, met stijging van het PSA.

Bijzondere voorzorgen

- Abirateron: wordt altijd in combinatie met prednison of prednisolon gegeven gezien de mineralcorticoïde effecten (hypertensie, waterretentie en hypokaliëmie) van abirateron.
- Voorzichtigheid bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.
- Gevallen van secundaire hematologische maligniteiten bij niraparib gebruikt voor de behandeling van

ovariumkanker. Er zijn geen gevallen gemeld bij de associatie niraparib+abirateron gebruikt bij de behandeling van prostaatkanker.

13.5. Radiotherapeutische geneesmiddelen

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek “Plaatsbepaling” van hoofdstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Radiotherapeutische geneesmiddelen bevatten een radioactieve component die ioniserende straling afgeeft en zo een lokaal cytotoxisch effect veroorzaakt in tumorweefsel.
- De distributie naar tumorcellen kan gebeuren via specifieke binding aan een doelwit (radioliganden) of via fysiologische opname in bot (radium-223 dichloride en samarium-153-lexidronam) of schildklier (natriumjodide (I-131)).
- Ze worden voornamelijk gebruikt bij oncologische indicaties, maar ook bij niet-oncologische aandoeningen zoals hyperthyroïdie.
- Deze middelen worden doorgaans toegediend en opgevolgd binnen de nucleaire geneeskunde.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Algemene symptomen: vermoeidheid, misselijkheid en braken.
- Hematologische toxiciteit.
- Risico op secundaire maligniteiten op lange termijn (gerelateerd aan stralingsblootstelling).
- Lutetium-177-preparaten: ook risico op niertoxiciteit.
- Lutetium-177-vipivotide tetraxetan: ook droge mond.
- Samarium-153-lexidronam: ook tijdelijke toename van botpijn kort na de injectie ("flare"-fenomeen).
- Natriumjodide (I-131): ook speeksel- en traanklieraandoeningen, smaak-en reukverlies.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap. Borstvoeding moet vóór de behandeling worden stopgezet en mag doorgaans niet worden hervat.

Interacties

- Zie SKP.

Bijzondere voorzorgen

- Nauwgezette opvolging van het bloedbeeld en de nierfunctie is noodzakelijk.
- Stralingsbescherming: patiënten kunnen na toediening tijdelijk radioactief zijn. Contact met derden (vooral jonge kinderen en zwangere vrouwen) moet worden beperkt volgens de instructies van de nucleaire dienst van het ziekenhuis of de behandelend arts.
- Hydratatie: voldoende vochtinname wordt aanbevolen om de uitscheiding van de radioactieve stof via de urine te bevorderen en zo de stralingsbelasting op de blaas en de nieren te beperken.
- Nierbescherming: voor de toediening van radioliganden (zoals lutetium-preparaten) is goede hydratatie en vaak een beschermende aminozuurinfusie aangewezen; volgens de SKP is een gelijktijdig aminozuurinfusie specifiek verplicht bij het gebruik van lutetium-177-oxodotreotide ter preventie van

stralingsbelasting op de nieren.
- Radium-223-dichloride: verhoogd risico op botfracturen; evaluatie van botstatus en overwegen van botbeschermende behandeling (bv. bisfosfonaten of denosumab).

13.6. Diverse antitumorale middelen

Plaatsbepaling

- Voor de algemene plaatsbepaling van antitumorale middelen, zie rubriek *"Plaatsbepaling"* van hoofstuk *13. Antitumorale middelen*.
- Binnen dit hoofdstuk worden uiteenlopende middelen besproken die niet onder de andere klassen van antitumorale middelen kunnen worden ondergebracht. Sommige kunnen per werkingsmechanisme worden gegroepeerd zoals de retinoïden (tretinoïne, bexaroteen) en asparaginase-preparaten (crisantaspase, pegaspargase).
- De angiogenese-remmer aflibercept wordt in de oncologie intraveneus gebruikt. Daarnaast wordt het oftalmologisch/intravitreaal gebruikt: *zie 16.9.1.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Anagrelide, arseentrioxide: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- **Anagrelide, arseentrioxide: risico voor QT-verlenging met mogelijkheid van torsades de pointes (***zie Inl.6.2.2.***).**
- Aflibercept: koorts, gastro-intestinale ongewenste effecten zoals fistels en intestinale perforatie, hematologische stoornissen, bloeding, arteriële hypertensie, proteïnurie, arteriële trombo-embolie, vertraagde wondheling, neuropathie, kaakbeennecrose, hand-voetsyndroom.
- Anagrelide: cardiovasculaire effecten (vooral tachycardie en andere hartritmestoornissen), neurologische effecten (stemmingsstoornissen, cognitieve stoornissen, slapeloosheid, paresthesie, hypo-esthesie), hematologische stoornissen, vochtretentie, gastro-intestinale ongewenste effecten, huiduitslag.
- Arseentrioxide: leukocytactivatiesyndroom, hyperglykemie.
- Bexaroteen: leukopenie, hyperlipidemie, hypothyreoïdie, huidreacties, hoofdpijn.
- Mitotaan: leukopenie, stollingsstoornissen, stoornissen t.h.v. het centrale zenuwstelsel.
- Crisantaspase: gastro-intestinale stoornissen, overgevoeligheidsreacties, stollingsstoornissen en trombo-embolische events, neutropenie en infecties, pancreas- en levertoxiciteit, gewichtsverlies, musculoskeletale pijn, verhoogde lipiden, cholesterol en triglyceriden, hyperglykemie.
- Pegaspargase: gastro-intestinale stoornissen, overgevoeligheidsreacties, stollingsstoornissen en trombo-embolische events, neutropenie en infecties, pancreas-, lever-, en niertoxiciteit en neurologische stoornissen.
- Tasonermin: lokale reacties, grieperig syndroom, moeheid, hartaritmieën, hepatotoxiciteit.
- Temoporfine: verbranding, infectie, huidnecrose en littekenvorming in het fotogeactiveerde gebied; anemie, hemorragie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. necrotiserende stomatitis).
- Trabectedine: hematologische en gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, rhabdomyolyse.
- Tretinoïne: droge huid en mucosa, erytheem, alopecie, cheilitis, hoofdpijn, botpijn.
- Venetoclax: tumorlysis-syndroom, immuunsuppressie, gastro-intestinale stoornissen, hyperfosfatemie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd** wegens risico op embryo-foetale toxiciteit en **teratogene** effecten.
  - De retinoïden **tretinoïne en bexaroteen** zijn **sterk teratogeen**; voor tretinoÏne geldt een zwangerschapspreventieprogramma.
  - Betrouwbare **anticonceptie** is vereist bij vrouwen en mannen vóór de start, tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden na de laatste dosis (duur: zie SKP).
- Borstvoeding:
  - Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling en gedurende een periode na de laatste toediening (duur: zie SKP).

Interacties

- Voor een overzicht van CYP- en P-gp-gemedieerde interacties wordt verwezen naar *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.* en naar de SKP van elk middel, waar ook andere farmacokinetische interacties worden vermeld.
- Anagrelide, arseentrioxide: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.7. Detoxificantia bij antitumorale middelen

Plaatsbepaling

- Deze middelen worden gebruikt om de specifieke toxiciteit van een cytostaticum of een groep van cytostatica te beperken.
- Dexrazoxaan, een topo-isomerase 2-inhibitor, heeft in de SKP als indicatie de behandeling van extravasatie van de anthracyclines. Het wordt ook soms off-label gebruikt als antidotum bij cardiale toxiciteit van de anthracyclines.[13]
- Glucarpidase is in de SKP geïndiceerd voor het verlagen van de toxische plasmaconcentratie van methotrexaat bij patiënten met vertraagde eliminatie van methotrexaat of met een risico op methotrexaattoxiciteit.
- Mesna heeft in de SKP de indicatie de preventie en controle van blaastoxiciteit van cyclofosfamide en ifosfamide.
- Rasburicase en de xanthine-oxidase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat) hebben in de SKP de indicatie de behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van sommige chemotherapieën. Rasburicase heeft enkel deze indicatie. De xanthine-oxidase-inhibitoren worden besproken in *9.3.*
- Folinezuur, gebruikt om de toxische effecten van hooggedoseerd methotrexaat tegen te gaan, wordt besproken in *14.2.2.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie SKP.

Ongewenste effecten

- Dexrazoxaan: gastro-intestinale stoornissen, verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Glucarpidase: branderig gevoel, hoofdpijn, paresthesie, overmatig blozen, het warm hebben.

- Mesna: infuusgerelateerde reacties, gastro-intestinale stoornissen, zelden ernstige huidreacties.
- Rasburicase: Soms ernstige allergische reacties; hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Dexrazoxaan:
  - Zwangerschap: gebruik wordt afgeraden.
  - Borstvoeding: gebruik tijdens de borstvoeding is gecontra-indiceerd.
- Glucarpidase:
  - Zwangerschap: glucarpidase wordt toegepast bij toxiciteit van methotrexaat, dat zelf strikt gecontra-indiceerd is tijdens de zwangerschap (teratogeen).
  - Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden.
- Mesna:
  - Zwangerschap: indien behandeling met cyclofosfamide of ifosfamide tijdens de zwangerschap noodzakelijk is, moet mesna worden toegediend ter preventie van blaastoxiciteit.
  - Borstvoeding: gebruik tijdens de borstvoeding is gecontra-indiceerd.
- Rasburicase:
  - Gebruik wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Interacties

- Dexrazoxaan wordt niet aanbevolen in combinatie met fenytoïne (exacerbatie convulsies).
- Glucarpidase kan de concentratie van folaatanalogen (folinezuur, levofolinezuur) verlagen, wat hun rescue-effect kan verminderen. Daarom wordt aanbevolen om deze middelen niet binnen 2 uur vóór of na de toediening van glucarpidase toe te dienen. Glucarpidase kan ook de concentraties van folaatanaloge metabole remmers (zoals pemetrexed of raltitrexed) verlagen.

Bijzondere voorzorgen

- Zie SKP.

Referentielijst

1. **Peccatori F A ; Azim H A ; Orecchia R ; Hoekstra H J ; Pavlidis N ; Kesic V ; Pentheroudakis G**, *Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.*, Ann Oncol, 2013, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813932
2. **BMJ Best Practice**, *Ectopic pregnancy*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/174/treatment-algorithm# (geraadpleegd op 2024-01-19)
3. **Rédaction Prescire**, *Antitumoraux: altérations des empreintes digitales*, La Revue Prescrire, 2026
4. **Dynamed**, *Bleomycin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/bleomycin#GUID-F5F09D16-C2A7-4099-BCEB-1F75347C801F (geraadpleegd op 2023-11-16)
5. **Bik Liora ; Sangers Tobias ; Greveling Karin ; Prens Errol ; Haedersdal Merete ; van Doorn Martijn**, *Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review.*, J Am Acad Dermatol, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32068046
6. **BMJ Best Practice**, *Age-related macular degeneration>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/554/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-16)
7. **Dynamed**, *Tamoxifen>Dosing/Administration>Non FDA-Labeled Indications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tamoxifen#GUID-AC6D49F0-1215-41BE-95F3-F2FB19F5FA04 (geraadpleegd op 2023-11-16)
8. **Sinha Mithilesh Kumar ; Barman Apurba ; Sahu Shantanu ; Jha Ashesh Kumar ; Asharaf Al Ameen**, *Tamoxifen in Mastalgia: A Meta-Analysis.*, J Obstet Gynaecol Can, 2022,

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35752405
9. **Dynamed**, *Dynamed>Endocrine Therapy for Early and Locally Advanced Breast Cancer>Adjuvant Endocrine Therapy in Early and Locally Advanced Breast Cancer>Aromatase Inhibitor Efficacy*, 2024, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/endocrine-therapy-for-early-and-locally-advanced-breast-cancer#TOPIC_AB5_YFW_V5B
10. **Dynamed**, *Management of Localized or Locally Advanced Prostate Cancer>Androgen Deprivation Therapy (ADT)>Principles of ADT>Techniques>Luteinizing-hormone Releasing Hor-mone (LHRH) Agonists or Antagonists (Medical Castration)>Agonists*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-localized-or-locally-advanced-prostate-cancer#GNRHA (geraadpleegd op 2023-11-16)
11. **BMJ Best Practice**, *Prostate cancer>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/254/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-16)
12. **Nowakowska Malgorzata K ; Ortega Rachel M ; Wehner Mackenzie R ; Nead Kevin T**, *Association of Second-generation Antiandrogens With Cognitive and Functional Toxic Effects in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis.*., JAMA Oncol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37227736
13. **Dynamed**, *Dexrazoxane>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/dexrazoxane (geraadpleegd op 2023-11-17)

14. Mineralen en vitaminen

14.1. Mineralen
14.2. Vitaminen

Alleen de als geneesmiddel geregistreerde preparaten worden hier vermeld. De meeste preparaten op basis van mineralen en vitaminen zijn beschikbaar als voedingssupplement.

14.1. Mineralen

Calcium wordt besproken in *9.5.1.* bij de geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose.

14.1.1. IJzer

Plaatsbepaling

- Bij ferriprieve anemie volstaat meestal orale toediening van ijzer. Het voordeel van de ferro-vorm (Fe^{2+}) (gluconaat, sulfaat) is dat het, in tegenstelling tot de ferri-vorm (Fe^{3+}), niet meer gereduceerd hoeft te worden om te kunnen worden opgenomen.[1] IJzerpolysacharide biedt geen significant voordeel in termen van werkzaamheid ten opzichte van tweewaardige ijzerzouten.[2]
- Soms wordt ascorbinezuur toegevoegd om de resorptie van het ijzer te verbeteren: het klinisch belang ervan is onduidelijk.
- Het is nuttig de behandeling minstens 3 maanden voort te zetten na normalisering van het hemoglobinegehalte, om de ijzerreserves in het organisme aan te vullen.[3]
- Bariatrische chirurgie, zoals gastrectomie of gastric bypass, kan malabsorptie induceren met chronisch ijzergebrek. Na een sleeve gastrectomie is het nuttig om een periodiek bloedonderzoek uit te voeren naar ijzertekort. Bij sommige patiënten moet blijvend ijzer toegediend worden.[4]
- Bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie en ijzertekort kan op basis van beperkte gegevens intraveneuze ijzersuppletie worden overwogen om de symptomen te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren. Orale toediening lijkt niet effectief.[3]
- Serumijzer kan sterk schommelen. Een gedaald ferritine is een correctere maat voor ijzergebrek, behalve als er sprake is van een inflammatoir syndroom.[5]
- Parenterale toediening van ijzer is een beperkte optie in geval van contra-indicatie of na falen van orale behandeling.[1]
- In studies zijn de klinische voordelen van een intraveneuze ijzerbehandeling omstreden. Mogelijk zouden slechts bepaalde subgroepen van patiënten met een gedaalde ejectiefractie werkelijk baat hebben bij zo'n behandeling. De richtlijn van WOREL stelt voor om een intraveneuze ijzerbehandeling te overwegen bij HFrEF-patiënten met een ijzertekort, al dan niet in combinatie met anemie.[6]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ferriprieve anemie.
- Parenterale preparaten: bij bewezen intolerantie voor orale ijzerpreparaten of in geval van bewezen ineffectiviteit van orale ijzerbehandeling.

Contra-indicaties

- Hemochromatose, ijzerstapeling, herhaaldelijke bloedtransfusies.
- IJzerdextraan: ernstige leverinsufficiëntie, hepatitis (SKP).

Ongewenste effecten

- Orale toediening:

- Gastro-intestinale stoornissen, nausea, obstipatie of diarree, zwartverkleuring van de feces.
- Reversibele verkleuring van de tanden, vooral met de vloeibare vormen, maar ook wanneer tabletten of capsules niet onmiddellijk worden ingeslikt (zie ook rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

- Intraveneuze toediening:
  - Hoofdpijn, duizeligheid.
  - Nausea.
  - Hypotensie (vooral met ijzerdextraan en bij snelle intraveneuze toediening) gaande tot shock in zeldzame gevallen; hypertensie.
  - Systemische overgevoeligheidsreacties gaande tot ernstige anafylaxie, met verhoogd risico bij patiënten met allergische aandoeningen zoals astma of eczeem en bij patiënten met immunologische of inflammatoire aandoeningen. Pseudo-allergische reacties komen vaker voor dan allergische reacties. Dergelijke reacties kunnen vaak worden voorkomen door de dosis langzaam toe te dienen.
  - Ijzercarboxymaltose, en in mindere mate ook ijzerderisomaltose, vooral bij langdurig gebruik en toediening van hoge doses: hypofosfatemie met spier- en botpijn, vermoeidheid en risico van osteomalacie en botbreuken.
- Overdosering kan vooral bij kinderen aanleiding geven tot ernstige intoxicaties, met vroegtijdige gastro-intestinale stoornissen, gevolgd door een risico op acidose, shock en ernstige aantasting van de lever.

Interacties

- Verminderde resorptie van o.a. bisfosfonaten, chinolonen, levodopa, levothyroxine, tetracyclines, methyldopa en mogelijk entacapon bij gelijktijdige inname van ijzer.
- Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van o.a. antacida, calciumzouten, tetracyclines, chinolonen, melkproducten, koffie of thee.
- Een interval van minstens 2 à 3 uur tussen inname van ijzer en inname van andere geneesmiddelen is aangewezen [*zie Folia december 2023*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Een normale zwangerschap is geen indicatie voor ijzersuppletie [zie richtlijn Zwangerschapsbegeleiding van Domus Medica].
- Zwangerschap:
  - Orale ijzerpreparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Parenteraal preparaten: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de hele zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). De gegevens over gebruik van ijzercarboxymaltose tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding:
  - De gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Op oudere leeftijd vermindert de intestinale resorptie van ijzer niet, maar wel de opname ervan door de rode bloedcellen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Het is belangrijk om de oorzaak van de ferriprieve toestand te onderzoeken voordat ijzer wordt toegediend.
- Vloeibare orale preparaten en bruistabletten best met een rietje innemen om reversibele verkleuring van de tanden te voorkomen. De tabletten moeten meteen worden ingeslikt, zonder erop te kauwen of te zuigen en zonder ze in de mond te houden.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Intraveneuze toediening:
  - Het gebruik van een testdosis kan een anafylactische reactie niet voorspellen. De patiënt dient tijdens en na de intraveneuze toediening geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn.
  - Intraveneuze toediening mag niet worden gebruikt bij patiënten met bacteriëmie.
  - Ijzercarboxymaltose: aandacht voor symptomen van hypofosfatemie (spierpijn, botpijn, toenemende vermoeidheid); bij langdurig gebruik of toedienen van hoge doses en bij patiënten met risicofactoren voor hypofosfatemie moeten de fosfaatspiegels in het bloed gemonitord worden. De behandeling moet heroverwogen worden bij aanhoudende hypofosfatemie.

Posologie

- De verschillende bronnen zijn hierover niet eenduidig.
- Volwassene: 60 tot 200 mg elementair ijzer per os per dag.
- Kinderen: 1 tot 6 mg elementair ijzer/kg/dag.
- De resorptie van ijzer verbetert wanneer het wordt ingenomen 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd. Toedienen tijdens de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen maar vermindert ook de resorptie [*zie Folia december 2023*].
- Sommige bronnen suggereren dat een intermitterende inname (bv. op maandag, woensdag en vrijdag) de resorptie van het ijzer kan optimaliseren en een praktischer dosering kan bieden dan een dagelijkse inname (offlabel gebruik).[3]
- Bij de orale preparaten hieronder wordt de hoeveelheid elementair ijzer tussen haakjes aangegeven.

14.1.1.1. Orale preparaten

14.1.1.2. Parenterale preparaten

14.1.2. Fluoride

Plaatsbepaling

- Lokaal fluoride (dagelijks poetsen met fluoridehoudende tandpasta) beschermt tegen cariës [*zie Folia maart 2022* op basis van *Advies 9602 van de Hoge Gezondheidsraad*].
- Mondbaden met fluoride zijn niet nodig bij patiënten met een laag risico op cariës en zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar. Bij patiënten met een hoog risico op cariës kunnen mondbaden met fluoride worden gebruikt, vooral bij kinderen met specifieke noden op het vlak van orodentale gezondheid (bv. orthodontische behandeling). In België zijn mondbaden niet geregistreerd als geneesmiddel.[7]
- Er bestaat geen onderbouwde indicatie voor het systemisch gebruik van fluoride in België. Het gebruik van laaggedoseerd fluoride langs algemene weg bij kinderen, ter preventie van cariës, is niet overtuigend onderbouwd. Fluoridehoudende tandpasta gebruiken en regelmatig en goed poetsen verdient de voorkeur (*Advies 9602 van de Hoge Gezondheidsraad*).
- Fluoridehoudende gels en lakken zijn bestemd voor applicatie door de tandarts.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van cariës.

Ongewenste effecten

- Chronisch systemisch gebruik van hoge doses fluoride: ernstige ongewenste effecten (bv. afwijkingen van het beendergestel en de tanden).
- Overdosis: gastro-intestinale stoornissen, hypocalciëmie en hypoglykemie, en mogelijk respiratoire of cardiale depressie.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Posologie

- Lokale toepassing ter preventie van cariës [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9602*]
  - Tot de leeftijd van 6 jaar dient een kindertandpasta met 1.000 ppm (*parts per million*) fluoride te worden gebruikt. Vanaf 6 jaar kan een gewone tandpasta (1.450 ppm fluoride) gebruikt worden.
  - Poetsen van de tanden 's morgens en 's avonds (bij voorkeur voor het slapengaan) wordt aangeraden voor alle leeftijdsgroepen.
  - Voor de groep tot 2 jaar wordt een rijstkorrelgrootte (0,125 gr) hoeveelheid tandpasta aanbevolen. Voor de groep tot 6 jaar wordt een kleine-erwtgrootte (0,25 gr) hoeveelheid tandpasta aanbevolen. Voor alle andere groepen wordt een volledig oppervlak van de borstelkop oftewel 0,5 à 1 gram aanbevolen.

14.1.3. Magnesium

Plaatsbepaling

- Toediening van magnesium is slechts aangewezen bij magnesiumtekort.[8] Naast andere oorzaken (voeding, metabolisme) kan een magnesiumtekort ook te wijten zijn aan de inname van geneesmiddelen (bv. tubulair verlies door tacrolimus, ciclosporine of bepaalde chemotherapeutica, diuretica, PPI's). Er zijn geen gegevens over het preventief gebruik van magnesium om een tekort te voorkomen.
- Magnesium wordt offlabel gebruikt bij spierkrampen. Het is niet bewezen dat magnesiumsuppletie zorgt voor een klinisch relevant effect in de profylaxe van spierkrampen, wat wordt bevestigd in een systematische Cochrane-review [*zie Folia april 2018*].[9 10]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van magnesiumtekort.
- Behandeling en preventie van hypomagnesiëmie bij patiënten die totale parenterale voeding krijgen.
- Behandeling en preventie van eclampsie en pre-eclampsie.
- Behandeling van hartritmestoornissen en convulsies door ernstig magnesiumtekort.

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Atrioventriculair blok.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale ongewenste effecten (diarree, abdominale pijn).
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie: risico van hypermagnesiëmie gepaard gaande met flushes, hypotensie, verlies van spierreflexen, spierzwakte, slaperigheid.

Interacties

- Verminderde resorptie van onder meer bisfosfonaten, levothyroxine, chinolonen en tetracyclines bij gelijktijdig gebruik van magnesium.
- Een tijdsinterval van minstens 2 tot 3 uur wordt aanbevolen tussen de inname van magnesium en de inname van andere geneesmiddelen.

Oudere patiënten

- Het gebruik van magnesium bij ouderen is hetzelfde als bij jongere patiënten (zie de rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind.

Bijzondere voorzorgen

- Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er opstapeling van magnesium.
- Orale magnesiumtoediening wordt bij voorkeur gespreid over verschillende innames per dag.

14.1.4. Kalium

Plaatsbepaling

- Gezien de mogelijk ernstige ongewenste effecten is het toedienen van kalium alleen aangewezen bij een vastgesteld kaliumtekort.[11]
- Hyperkaliëme kan hartritmestoornissen veroorzaken (*zie Inl.6.2.7.*).
- Hypokaliëmie wordt voornamelijk veroorzaakt door toegenomen verlies (kaliumverliezende diuretica, levercirrose) of door verminderde toevoer (ondervoeding, chronisch alcoholisme).[12]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van hypokaliëmie (maar zie de rubriek "Plaatsbepaling").

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Gelijktijdige toediening van kaliumsparende diuretica (*zie rubriek "Interacties"*).

Ongewenste effecten

- **Hyperkaliëmie met risico van levensbedreigende hartritmestoornissen** (*zie Inl.6.2.7.*).
- Gastro-intestinale stoornissen (frequent).

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 periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij gelijktijdige toediening van andere middelen die hy-perkaliëmie**

geven, o.a. NSAID's, heparines, ACE-inhibitoren, sartanen, trimethoprim (*zie Inl.6.2.7.*). Gelijktijdige toediening met kaliumsparende diuretica (spironolacton, eplerenon en finerenon) is gecontra-indiceerd.

Bijzondere voorzorgen

- Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er risico van hyperkaliëmie; voorzichtigheid is geboden bij ouderen omwille van de gedaalde nierfunctie.

Posologie

- Per os: 10 à 30 mEq per dag (tot max. 80 mEq per dag), naargelang de klinische situatie (profylaxe of behandeling, matige of ernstige depletie).

14.1.5. Zink

Plaatsbepaling

- Er is geen evidentie voor het gebruik van zink, behalve bij een bewezen ernstig tekort. Sinds september 2020 bestaat er geen specialiteit op basis van zink meer, maar er zijn talrijke voedingssupplementen beschikbaar.
- Studies over een preventief of curatief effect van zink bij virale infecties van de bovenste luchtwegen geven tegenstrijdige resultaten.[13]
- Er is op dit ogenblik geen enkele klinische onderbouwing over een effect van zink bij SARS-CoV2 (verantwoordelijk voor COVID-19) [*zie Folia mei 2020*].
- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Ongewenste effecten

- Bij overdosering: verhoogde amylasespiegels, gastro-intestinale stoornissen, hartaritmie, anemie en trombopenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

14.2. Vitaminen

De vetoplosbare vitaminen worden als eerste besproken, vervolgens de wateroplosbare. Daarna worden de multivitaminepreparaten en de specialiteiten die o.a. vitaminen bevatten, besproken. Vitamine C in associatie met

analgetica wordt besproken in *8.2.4.*.
Alleen de als geneesmiddel geregistreerde preparaten worden hier vermeld. De meeste preparaten op basis van mineralen en vitaminen zijn beschikbaar als voedingssupplement.

Plaatsbepaling

- Vitaminen worden onderverdeeld op basis van hun oplosbaarheid: vetoplosbaar of wateroplosbaar.
  - De vetoplosbare vitaminen (A, D, E, K) worden via dezelfde wegen als de voedingslipiden geresorbeerd, getransporteerd en uitgescheiden; ze worden opgeslagen in verschillende organen, en kunnen toxisch zijn bij accumulatie.
  - De wateroplosbare vitaminen (vitaminen van de B-groep, vitamine C) stapelen niet op en worden gemakkelijk uitgescheiden via de nieren.
- Multivitaminen worden veel gebruikt (o.a. als 'anti-oxidantia'). Er is echter geen beschermend effect aangetoond tegen kanker, cardiovasculaire aandoeningen of andere gezondheidsproblemen [*zie Folia februari 2023*].
- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- Voor sommige vitaminen, vooral A en D, kan overdosering aanleiding geven tot intoxicatie.
- Uitgesproken tekort aan vitaminen is in ons land zeldzaam buiten pathologische situaties zoals malabsorptie. Bij sommige bevolkingsgroepen kunnen echter subklinische hypovitaminosen optreden (zie bij de verschillende vitaminen).
- Bij malabsorptie en na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen kan een tekort aan de vitaminen A, D, E, K, B_{12}, foliumzuur en sommige mineralen optreden.
- Bij cholestase kunnen tekorten aan de vetoplosbare vitamines A, D, E en K optreden.
- Tijdens het productieproces van parenterale voedingszakken mogen vitaminen en oligo-elementen om stabiliteitsredenen niet worden toegevoegd. Bij totale parenterale voeding worden die elementen daarom ten vroegste in de week voorafgaand aan het infuus toegevoegd aan het mengsel.
- Hieronder vindt u de door de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen dagelijkse hoeveelheden (ADH) voor een gezonde volwassene per vitamine.

Tabel Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (bron: Hoge Gezondheidsraad 2016)

VITAMINE	**Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (ADH)**
Vitamine A (retinol)	650-750 µg (1 µg komt overeen met 3,33 IE)
Vitamine B_1 (thiamine)	1,1-1,5 mg
Vitamine B_2 (riboflavine)	1,2-1,5 mg
Vitamine B_3 of PP (nicotinamide)	14-16 mg
Vitamine B_5 (pantotheenzuur)	5 mg
Vitamine B_6 (pyridoxine)	2-3 mg
Vitamine B_{12} (cyanocobalamine)	4 µg
Foliumzuur	200-300 µg
Vitamine C (ascorbinezuur)	110 mg
Vitamine D (calciferol)	10-15 µg (1 µg komt overeen met 40 IE)
Vitamine E (α-tocoferol)	11-13 mg
Vitamine H of B_8 (biotine)	40 µg

Vitamine K_1	50-70 µg

Meer gedetailleerde informatie zoals advies per leeftijdsgroep, is te vinden in de "Voedingsaanbevelingen voor België" van de Hoge Gezondheidsraad (herziening 2016), via *https://www.hgr-css.be/nl/advies/9285/voedingsaanbevelingen-voor-belgie-2016*.

Oudere patiënten

- Bij ouderen kunnen minder uitgesproken tekorten aan bepaalde vitaminen worden vastgesteld (vitamine B6, foliumzuur, vitamine B_{12} en vitamine D). Er zijn geen duidelijke prevalentiecijfers omdat de tests niet gestandaardiseerd zijn en er geen consensus bestaat over de grenswaarden. Bovendien zijn de gezondheidsrisico's van deze tekorten niet goed bekend.
- Bij kwetsbare ouderen is het essentieel om te zorgen voor een evenwichtige voeding. Er is momenteel weinig bewijs voor de doeltreffendheid van screening op hypovitaminose of van het systematisch toedienen van vitaminesupplementen.

14.2.1. Vetoplosbare vitamines

14.2.1.1. Retinol (vitamine A)

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*.
- De term "vitamine A" is een verzamelnaam voor alle natuurlijke verbindingen die een biologische activiteit hebben vergelijkbaar met die van retinol.
- Er zijn op dit ogenblik in België voor vitamine A geen monopreparaten als specialiteit beschikbaar.
- Supplementen zijn alleen nuttig bij een tekort aan vitamine A, zoals bij patiënten met cholestase[16 17] of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose[18] [*zie Folia februari 2023*].
- Tekort aan vitamine A (retinol) wordt in onze streken alleen aangetroffen bij ernstige malabsorptie. Supplementen worden aangeraden bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose.
- Bètacaroteen-supplementen hebben geen beschermend effect tegen cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Suppletie met bètacaroteen geeft een mogelijk verhoogd risico op longkanker, vooral bij mensen met een hoog risico op longkanker [*zie Folia februari 2023*].
- Vitamine A wordt offlabel gebruikt bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Er zijn geen gegevens over het effect van monotherapie met vitamine A op de ziekteprogressie, maar wel over een beperkt effect van de associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Tekort aan vitamine A door cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (*zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

Ongewenste effecten

- Hypervitaminose A: intracraniële hypertensie, hyperostose en retinopathie.
- Leveraantasting bij langdurige behandeling met doses van 25.000 IE per dag of meer.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin

van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]

- **Wegens het risico van teratogeniteit is inname van hoge doses vitamine A (totale daginname van meer dan 10.000 IE in de voeding en als supplement) tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.** Er werd geen nadelig effect vastgesteld voor lagere doses. Wanneer suppletie tijdens de zwangerschap nodig is, kan een dagelijkse dosis van 2.640 IE (800 µg) gebruikt worden, liefst als β-caroteen: het lichaam zet alleen die hoeveelheid bètacaroteen die het nodig heeft om in vitamine A.
- Tijdens de borstvoeding zijn hoge doses (> 10.000 IE per dag) gecontra-indiceerd. Een dagelijkse dosis van 4.165 IE (1.250 µg) kan gebruikt worden.

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Bijzondere voorzorgen

- Opgelet voor overdosering.

14.2.1.2. Vitamine D en derivaten

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Vitamine D komt in het lichaam het meest voor in de vorm van colecalciferol (vitamine D3), aangebracht via de voeding en via de omzetting van 7-dehydrocholesterol door UV-B stralen op de huid. Calcifediol (25-hydroxyvitamine D3), de meest actieve metaboliet van colecalciferol, wordt in de lever gevormd en wordt verder omgezet in de nier tot calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3), verantwoordelijk voor de uiteindelijke effecten van vitamine D. Alfacalcidol (1α-hydroxyvitamine D3) is een synthetisch derivaat dat in de lever omgezet wordt tot calcitriol.
- Over de plaats van vitamine D bij osteoporose (colecalciferol): *zie 9.5.*. Er zijn geen gegevens over het gebruik van alfacalcidol en calcifediol in de aanpak van osteoporose.
- Blootstelling aan uv-licht is essentieel om een goede vitamine D-reserve te waarborgen. Vitamine D-tekort is dan ook mogelijk bij zowel kinderen als volwassenen in de late winter en vroege lente, vooral bij zuigelingen en ouderen die te weinig zonlicht krijgen. Het gebruik van zonnecrèmes (met hoge beschermingsfactor) remt de aanmaak van vitamine D in de huid.[19]
- Vitamine D-tekort bij zwangere vrouwen is mogelijk, vooral bij vrouwen met een donkere huidskleur en bij gesluierde vrouwen.[20] De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt een inname van 800 IE per dag aan tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding [*Advies 9164 en 9174 van juni 2015*].
- Een tekort aan vitamine D wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.
- Op basis van verschillende studies zijn er voorlopig geen argumenten om suppletie van vitamine D aan te bevelen buiten de risicogroepen (zwangere vrouwen en geïnstitutionaliseerde ouderen) [*zie Folia juli 2022*].
- Preventie van vitamine D-tekort bij kinderen
  - Bij alle zuigelingen en kinderen tot de leeftijd van 1 jaar wordt dagelijkse suppletie met colecalciferol (400 IE per dag) aangeraden in alle EBM-bronnen.[21 22]
  - Sommige EBM-bronnen raden dagelijkse suppletie met colecalciferol (400 IE per dag) aan bij alle kinderen en adolescenten met risicofactoren, zoals[21]
    - een donkere huid
    - weinig blootstelling aan zonlicht

    - behandeling met anti-epileptica met enzyminducerend effect (bv. carbamazepine)
  - Sommige bronnen raden extra vitamine D (400 IE) aan bij alle kinderen tot de leeftijd van 4 of 6 jaar en, in de wintermaanden, ook bij oudere kinderen en adolescenten.[21] Deze adviezen zijn niet gebaseerd op studies met klinische eindpunten, maar op het nastreven van bepaalde serumspiegels. Er is onduidelijkheid over de optimale serumspiegel.
- Volgens beperkte gegevens zou hooggedoseerde vitamine D (≥ 3000 IE/dag of ≥ 60000 IE/maand) een tijdelijk negatief effect kunnen hebben op de spierfunctie en zo het valrisico kunnen vergroten, vooral bij ouderen.[19]
- Vitamine D-supplementen worden ook aangeraden op individuele basis na bariatrische chirurgie, bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose (niet vermeld in SKP).[23] [18]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Calcifediol en colecalciferol: preventie en behandeling van rachitis en osteomalacie.
- Colecalciferol: ook preventie van fracturen ten gevolge van osteoporose bij ouderen, in combinatie met calciumsupplementen.
- Calcifediol: ook adjuvante behandeling van osteoporose (maar zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Alfacalcidol en calcitriol: preventie en behandeling van renale osteodystrofie bij terminale nierinsufficiëntie en bij hypoparathyreoïdie.
- Alfacalcidol: ook behandeling van osteoporose (maar zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- Hypercalciëmie; metastatische calcificatie.

Ongewenste effecten

- Bij overdosering: gastro-intestinale stoornissen, obstipatie, dorstgevoel, polyurie, slaperigheid, nierfalen en cardiovasculaire schade, weefselcalcificatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten (tot een maximale dagdosis colecalciferol van 4 000 IE) tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- *Zie ook 14.2.*, rubriek "ouderen".
- Een tekort aan vitamine D wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.
  - Er is geen universeel aanvaarde drempelwaarde voor vitamine D die zou beschermen tegen fracturen.
  - Ook het nut van een systematische vitamine D-bepaling bij ouderen staat niet vast.
- Het toedienen van een vitamine D-supplement (800 IE tot 2000 IE per dag), samen met voldoende calciuminname (1200 mg per dag), kan het risico op osteoporotische fracturen verminderen bij geïnstitutionaliseerde ouderen.[24]
- Het toedienen van vitamine D3 (colecalciferol) in combinatie met calcium vermindert de valfrequentie bij zowel geïnstitutionaliseerde als niet-geïnstitutionaliseerde ouderen met lage vitamine D-spiegels.[25]
- Er kan geen bewijs gevonden worden waaruit blijkt dat het systematisch toedienen van vitamine D3- en calciumsupplementen aan niet-geïnstitutionaliseerde ouderen (zonder bewezen osteoporose) nuttig zou zijn.
- Alle studies die behandelingen voor osteoporose beoordeelden, werden uitgevoerd bij patiënten die ook vitamine D- en calciumsupplementen namen (*zie 9.5.*).
- Volgens beperkte gegevens zou hooggedoseerde vitamine D (≥ 3000 IE/dag of ≥ 60000 IE/maand) een

tijdelijk negatief effect kunnen hebben op de spierfunctie en zo het valrisico kunnen vergroten, vooral bij ouderen.[19]
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Bij behandeling met hogere doses dan 800 IE/d vitamine D of bij gebruik van calcitriol, calcifediol en alfacalcidol, is controle van de calciëmie aangewezen. Bij gewone profylactische doses is dit overbodig.
- Fouten bij toediening van vitamine D kunnen leiden tot een vitamine D-intoxicatie. Bepaalde voorzorgsmaatregelen, zoals uitleg over de dosering en de toedieningswijze, zijn nuttig om dergelijke fouten te vermijden [*zie Folia juli 2022*]:
  - Houd rekening met eventuele andere vitamine D-inname.
  - Bij oudere patiënten met een verlies van autonomie en cognitieve stoornissen is voorzichtigheid geboden met hooggedoseerde oplossingen. Deze kunnen tot doseringsfouten leiden en een vitamine D-intoxicatie veroorzaken, wat kan resulteren in hypercalciëmie en acuut nierfalen.

Interacties

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren van calcium met hoge doses vitamine D.
- Het gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica resulteert in hogere vitamine D-behoefte door snellere afbraak.

14.2.1.3. Tocoferol (vitamine E)

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.* en *Folia februari 2023*.
- Het nut van vitamine E als antioxidans wordt betwist. Vitamine E-supplementen hebben geen beschermend effect tegen cardiovasculaire aandoeningen en kanker [*zie Folia februari 2023*].
- Cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie, zoals bij mucoviscidosepatiënten, kunnen een vitamine E-tekort veroorzaken (SKP).
- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Vitamine E-tekort als gevolg van cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Vitamine E mag worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, zolang de in de SKP vermelde doses worden nageleefd.

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Contra-indicaties

- Gebruik bij prematuren (risico van necrotiserende enterocolitis).

14.2.1.4. Vitamine K

Plaatsbepaling

- Vitamine K is te vinden in groene (blad)groenten, vis, melk en eieren. Ook vindt er synthese van vitamine K plaats in het laatste deel van de darm (bacteriële fermentatie).
- Pasgeborenen beschikken niet over voldoende vitamine K en in tegenstelling tot kunstmelk bevat moedermelk weinig vitamine K. Vitamine K wordt daarom bij de geboorte toegediend, oraal of intramusculair.Orale toediening alleen is echter niet voldoende om tardieve bloedingen door vitamine K-tekort te voorkomen, zeker bij zuigelingen met leverziekte of malabsorptie.[26]
- Hypovitaminose door onvoldoende inname van vitamine K is zeldzaam.[27]
- Het langdurig gebruik van breedspectrumantibiotica kan leiden tot verminderde productie van vitamine K door de darmflora.
- De resorptie van vitamine K is gestoord bij ziektetoestanden gepaard met cholestase zoals galwegenobstructie.
- Vitamine K heeft een belangrijke functie in de bloedstolling. Vitamine K-antagonisten behoren tot de anticoagulantia (*zie 2.1.2.1.1.*).
- Het gebruik van vitamine K2 (niet beschikbaar als geneesmiddel in België) bij de preventie van osteoporose wordt niet onderbouwd door klinische studies bij gezonde personen.[28]
- Hypoprotrombinemie ten gevolge van gestoorde synthese van de stollingsfactoren bij hepatocellulaire aandoeningen reageert gewoonlijk niet op toediening van vitamine K.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bloeding of verhoogd bloedingsrisico ten gevolge van onvoldoende werking van vitamine K, bv. bij behandeling met vitamine K-antagonisten.
- Behandeling en preventie van bloedingen bij pasgeborenen.
- Cholestase of vetmalabsorptie.

Ongewenste effecten

- Intramusculaire toediening bij verhoogde bloedingsneiging: hematoom.
- Intraveneuze toediening: overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- Vitamine K1 (fytomenadion) mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Bij ouderen onder vitamine-K -antagonisten heeft toedienen van vitamine K een sterker antagonistisch effect.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Na toediening van hoge doses vitamine K wordt het effect van de vitamine K-antagonisten dagenlang tegengegaan, en zal men daarom soms tijdelijk heparine moeten toedienen.
- Opletten voor verhoogde kans op hemolytische anemie bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie.
- Vitamine K mag bij gebruik als antidotum niet intramusculair worden toegediend. Bij intramusculaire toediening treedt namelijk depotvorming op met hieruit doorlopende afgifte van vitamine K1. Dat kan problemen geven bij het herstel van een anticoagulerende behandeling. Bovendien kunnen intramusculaire injecties hematomen veroorzaken bij patiënten die anticoagulantia krijgen.

Posologie

- Bij overdreven effect van de vitamine K-antagonisten is toediening van vitamine K te overwegen vanaf een INR > 5, maar vaak volstaat het onderbreken van de toediening van de vitamine K-antagonist (*zie 2.1.2.1.1.*).
- Preventie van bloedingen bij de pasgeborene: bij de geboorte 1 mg intramusculair of 2 mg oraal, te herhalen na 4 tot 7 dagen (indien intramusculaire injectie niet mogelijk is of indien de ouders de injectie weigeren).
- Preventie van bloedingen bij zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen en die de vitamine K niet intramusculair maar peroraal kregen bij de geboorte: 2 mg per week oraal tot de leeftijd van 3 maanden.
- Patiënten met cholestase of vetmalabsorptie: dosis op geleide van de INR.

14.2.2. Wateroplosbare vitamines

14.2.2.1. Thiamine (vitamine B_1)

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*.
- Een ernstig tekort aan thiamine kan encefalopathie van Wernicke veroorzaken, een ernstige neurologische aandoening die vaak wordt miskend en waarvan de diagnose klinisch soms moeilijk te stellen is. De neurologische symptomen variëren, maar omvatten meestal bewustzijnsverandering, oculomotorische afwijkingen en gang- en evenwichtsstoornissen.[29]
- Ernstig thiaminetekort kan optreden bij chronische alcoholproblemen in combinatie met deficiënte voeding, maar ook chronisch vasten, aanhoudend braken of bariatrische chirurgie kunnen leiden tot een tekort aan thiamine.[30 29]
- Sommige bronnen raden aan om aan alle personen met chronisch alcoholmisbruik continu profylactisch lage doses thiamine per os toe te dienen. [*zie Folia maart 2016*].[31]
- Het risico van Wernicke-encefalopathie bij patiënten met chronisch alcoholmisbruik is verhoogd tijdens de fase van alcoholontwenning, bij ondervoeding, bij alcohol-geïnduceerd leverlijden of tijdens hospitalisatie omwille van intercurrente ziekte.[29] *Preventieve* parenterale toediening van thiamine is nodig bij deze risicopatiënten en bij vermoeden van Wernicke-encefalopathie is een *curatieve* parenterale behandeling noodzakelijk. [*zie Folia maart 2016*].[32]
- Ter preventie van refeedingsyndroom bij ondervoede patiënten (klinische complicaties die gepaard gaan

met het heropstarten van voeding) moet thiamine worden gegeven voordat er wordt gestart met enterale of parenterale voeding, zeker wanneer glucose wordt toegediend.[31]
- Er is geen bewijs van een gunstig effect van thiamine bij neuropathische pijn (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van thiaminetekort.

Ongewenste effecten

- Zelden: anafylactische reacties bij parenterale toediening.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk na-delige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Oudere patiënten

- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Bij personen met risico van thiaminedeficiëntie wordt in principe geen glucose-infuus gegeven zonder toediening van thiamine, gezien het risico van uitlokken of verergeren van Wernicke-encefalopathie. In geval van verminderd bewustzijn door hypoglykemie met noodzaak voor hypertoon glucose zal evenwel niet gewacht worden met de glucosetoediening wanneer geen thiamine voorhanden is; thiaminetoediening wordt zo snel mogelijk nadien gestart.

Toediening en posologie

- Volgende doses worden voorgesteld in het kader van Wernicke-encefalopathie (thiamine wordt vaak samen met andere vitamines van de B-groep toegediend) [*zie Folia maart 2016*].
  - Preventief (alcoholontwenning, ondervoeding): 250 mg parenteraal (i.m. of i.v.), 1x/dag ged. 3 tot 5 dagen.
  - Bij delirium tremens: 500 mg i.v. 1 à 2x/dag.
  - Bij vermoeden van encefalopathie van Wernicke, of curatief: 500 (eventueel tot 750) mg i.v., 3x/dag gedurende minstens 2 tot 3 dagen; bij gunstig resultaat nadien 250 mg parenteraal (i.m. of i.v.), gedurende 3 tot 5 dagen of tot geen verdere respons.
  - Preventieve continue toediening (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*): 50 mg 2x/dag (als magistrale bereiding of als voedingssupplement).

14.2.2.2. Riboflavine (vitamine B_2)

Riboflavine is enkel nog beschikbaar in associatie met andere vitaminen (*zie 14.2.2.8.*).

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Tekort aan vitamine B_2[33] is zeldzaam en maakt meestal deel uit van een multipele deficiëntie. Het kan worden aangevuld door toediening van een vitamine B-complex.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

14.2.2.3. Nicotinamide (vitamine B_3 of PP)

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Nicotinamide voor orale toediening is niet meer beschikbaar als geneesmiddel, noch in monopraraat, noch in combinatiepreparaat met andere vitaminen.
- Een tekort aan nicotinamide kan leiden tot de ontwikkeling van het zogenaamde pellagra-syndroom. Bij pellagra bestaat meestal een multipele deficiëntie[34] ; naast nicotinamide in hoge dosis, wordt ook een vitamine B-complex of multivitaminepreparaat toegediend om voldoende aanvoer van onder andere riboflavine (vitamine B_2) en pyridoxine (vitamine B_6) te verzekeren.[35]

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- De gegevens over gebruik van nicotinamide tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

14.2.2.4. Pyridoxine (vitamine B_6)

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.* en *zie Folia oktober 2024.*
- Pyridoxine is in tabletvorm enkel nog als geneesmiddel beschikbaar als combinatiepreparaat met andere B-vitaminen (*zie 14.2.2.8.*).
- Pyridoxinetekort kan optreden bij zuigelingen (ten gevolge van bepaalde metabole aandoeningen of diarree en bij zuigelingen ouder dan 6 maanden die uitsluitend borstvoeding hebben gekregen en van wie de moeder een tekort aan pyridoxine heeft).[36]

- Een tekort kan ook optreden bij chronische behandeling met isoniazide.[36]
- Pyridoxine (in combinatie met doxylamine) is een onderbouwde optie voor de behandeling van nausea en braken tijdens de zwangerschap bij onvoldoende effect van niet-medicamenteuze maatregelen (*zie 12.4.1.3.*) [*zie Folia maart 2020*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van bewezen vitamine B_6-tekort als gevolg van ondervoeding, een specifieke pathologische toestand of een medicamenteuze behandeling.
- Pyridoxine-afhankelijke syndromen.

Ongewenste effecten

- Perifere sensorische en soms motorische neuropathie bij gebruik van hoge doses gedurende meerdere maanden [*zie Folia oktober 2024*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Gebruik maximaal 25 mg pyridoxine (vitamine B_6) per dag bij langdurig gebruik (in verband met het mogelijk ontstaan van neuropathie bij de moeder).

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik, zeker van hoge dosissen, wordt aanbevolen elke 6 maanden de pyridoxinespiegels te controleren.

14.2.2.5. Vitamine B_{12}

Onder die naam worden een aantal natuurlijke en semisynthetische cobalamines zoals hydroxocobalamine en cyanocobalamine gerangschikt. In het organisme zelf komt vitamine B_{12} voor als cobalamide.

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Vitamine B_{12}-deficiëntie kan leiden tot macrocytaire anemie en neurologische verschijnselen (pernicieuze anemie).[37] [38] [39] Vitamine B_{12}-tekort kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat.[40]
- Tekort aan vitamine B_{12} kan optreden door stoornissen in de resorptie, vooral bij ouderen, na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen, na totale gastrectomie en bij *short bowel* syndroom na resectie van het ileum.[41]
- Langdurige behandeling met metformine of protonpompinhibitoren kan aanleiding geven tot vitamine B_{12}-deficiëntie.[41]
- Bij een evenwichtig vegetarisch dieet ziet men zeer zelden een tekort aan vitamine B_{12}. Personen die een veganistisch dieet volgen (geen enkel voedingsmiddel van dierlijke oorsprong, dus ook geen zuivelproducten of eieren), hebben nood aan een vitamine B_{12}-supplement[41] . Ook kinderen van veganistische moeders lopen een risico van vitamine B_{12}-tekort als ze uitsluitend borstvoeding krijgen.[39]
- In gevallen van hypovitaminose B_{12} is hooggedoseerd oraal cyanocobalamine minstens even effectief als intramusculair cyanocobalamine.[39]
- Hooggedoseerd hydroxocobalamine wordt gebruikt bij cyanide-intoxicatie[42] (*zie 20.1.2.1.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Pernicieuze anemie.
- Secundaire neuropathie geassocieerd met een vitamine B12-tekort.
- Hydroxocobalamine: ook macrocytaire anemie die geen anemie van Biermier is en die gepaard gaat met malabsorptie of een tekort in de voeding.

Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties bij parenterale toediening.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- Kinderen van veganistische moeders lopen ook een risico van vitamine B12-tekort als ze uitsluitend borstvoeding krijgen.[39]
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Oudere patiënten

- Een tekort aan vitamine B_{12} wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn en bij chronisch gebruik van PPI's en metformine.[41]
- Tekort aan vitamine B_{12} kan optreden door stoornissen in de resorptie, vooral bij ouderen.
- Bij macrocytaire anemie moet steeds worden gecontroleerd op vitamine B_{12}-deficiëntie, vooral wanneer er sprake is van neurologische stoornissen.
- In geval van foliumzuursupplementen moeten ook de vitamine B_{12}-spiegels worden bepaald. Vitamine B_{12}-tekort kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat.
- Soms wordt voorgesteld om foliumzuurspiegels te bepalen bij ouderen met delier of dementie, maar hiervoor is onvoldoende bewijs. De Belgische richtlijn stelt voor om de foliumzuurspiegels (en de B_6- en B_{12}-spiegels) bij patiënten met dementie enkel te bepalen als er sprake is van anemie, paresthesie of ataxie.[43]
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Vitamine B_{12}-tekort kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat. In geval van foliumzuursupplementen moeten de vitamine B12-spiegels worden bepaald.

Toediening en posologie

- Orale behandeling (zie Plaatsbepaling): cyanocobalamine 1 tot 2 mg per dag.
- Parenterale behandeling
  - Hydroxocobalamine:

- Startdosis: 1 mg intramusculair, 1 dag op 2, gedurende twee weken.
- Onderhoudsdosis: 1 mg om de 2 tot 3 maanden.

- Cyanocobalamine:
  - Startdosis: 1 mg intramusculair, 1 dag op 2, gedurende twee weken.
  - Onderhoudsdosis: 1 mg 1x/maand.

14.2.2.6. Foliumzuur (vitamine B_9)

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Er is goede evidentie dat toedienen van foliumzuur pre- en periconceptioneel (dus ook voorafgaand aan de zwangerschap) de incidentie van neuraalbuisdefecten verlaagt (*zie rubriek "Dosering"*) [*zie Folia augustus 2019*].[44 45]
- Tekort aan foliumzuur is vooral te wijten aan resorptiestoornissen en kan aanleiding geven tot macrocytaire anemie.[46] Hypovitaminose B_{12} moet worden uitgesloten voordat een behandeling wordt gestart, want foliumzuur kan een vitamine B_{12}-tekort maskeren. Behandeling met hoge doses foliumzuur kan een tekort aan vitamine B_{12} maskeren. Bij pernicieuze anemie wordt bij monotherapie met foliumzuur enkel de anemie gecorrigeerd, maar niet de neurologische verschijnselen.
- Toediening van foliumzuur tijdens behandeling met methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, bij ziekte van Crohn en bij ernstige psoriasis, verlaagt het risico van bepaalde ongewenste effecten van methotrexaat [*zie Folia oktober 2021*]. Bij hoge doses methotrexaat wordt folinezuur of levofolinezuur (*zie 14.2.2.7.*) gebruikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van neuraalbuisdefecten (pre- en periconceptioneel).
- Bij hemolytische anemie om het toegenomen verbruik van foliumzuur te compenseren.
- Bij patiënten op methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, bij ziekte van Crohn en bij ernstige psoriasis.

Contra-indicaties

- Vitamine B_{12}-tekort.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt aanbevolen om foliumzuur pre- en periconceptioneel toe te dienen (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Oudere patiënten

- Soms wordt voorgesteld om foliumzuurspiegels te bepalen bij ouderen met delier of dementie, maar hiervoor is onvoldoende bewijs. De Belgische richtlijn stelt voor om de foliumzuurspiegels (en de B_6- en B_{12}-spiegels) bij patiënten met dementie enkel te bepalen als er sprake is van anemie, paresthesie of ataxie.[43]
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd effect en bijgevolg verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur) door foliumzuur.
- Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon, mogelijk ook carbamazepine) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag).

Bijzondere voorzorgen

- Start een behandeling met foliumzuur alleen als vitamine B_{12}-deficiëntie is uitgesloten (hoge doses foliumzuur kunnen vitamine B_{12}-deficiëntie maskeren).

Posologie

- Behandeling van foliumzuurdeficiëntie: 0,5 tot 1 mg/dag tot het hemoglobinegehalte genormaliseerd is; onderhoudsdosering 0,25 - 0,5 mg/dag. De maximale onderhoudsdosering is 0,5 mg 2x/dag.
- Behandeling van megaloblastaire anemie of door medicatie veroorzaakte anemie: 5 mg per dag gedurende 4 maanden.
- Beperking van de toxiciteit van methotrexaat:
  - een wekelijkse dosis van 5 tot 10 mg de dag na de methotrexaatinname, of
  - een dagelijkse dosis van 1 mg (behalve op de dag van de methotrexaatinname volgens bepaalde bronnen, maar dat is controversieel).
- Preventie van aangeboren afwijkingen vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van het eerste trimester.
  - **Primaire preventie**: 0,4-0,5 mg per dag vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van het eerste trimester. Foliumzuur 0,4-0,5 mg is niet beschikbaar als specialiteit; het is wel beschikbaar als voedingssupplement en kan ook magistraal worden voorgeschreven.
  - **Secundaire preventie** (vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden en koppels waarvan één van de ouders zelf een neuraalbuisdefect heeft): 4 mg per dag.
  - Bij vrouwen met diabetes en bij vrouwen met sikkelcelanemie kan periconceptioneel een hoge dosis (4 mg) worden gebruikt.
  - Bij andere vrouwen met een hoog risico op neuraalbuisdefecten (zoals vrouwen die anti-epileptica of sulfasalazine gebruiken (*zie 3.7.2.*), wordt het gebruik van hogere doses foliumzuur (4 mg) niet langer aanbevolen.

14.2.2.7. Folinezuur

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Folinezuur en zijn actieve isomeer levofolinezuur worden gebruikt om de toxiciteit te verminderen van hooggedoseerd methotrexaat in de oncologie (rescue). Ze worden pas enkele uren na methotrexaat toegediend, om de antitumorale effecten van methotrexaat niet tegen te gaan.
- Bij gebruik van methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis wordt in plaats van folinezuur, foliumzuur voorgesteld, dat een lagere kostprijs heeft (*zie 14.2.2.6.*).
- Folinezuur wordt ook gebruikt om de toxiciteit te verminderen en de effecten van een onbedoelde overdosis foliumzuurantagonisten tegen te gaan, maar ook als adjuvant behandeling bij sommige oncologische behandelingen (5-Fluorouracil), en ook tijdens behandeling met pyrimethamine (*zie 11.3.5.*).
- Eén mg levofolinezuur komt overeen met 2 mg folinezuur.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of

vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Verhoogde toxiciteit van fluorouracil en prodrugs ervan (capecitabine en tegafur).

14.2.2.8. Combinatiepreparaten met vitamine B

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Vitamine B_1 (thiamine) wordt dikwijls geassocieerd met vitamine B_6 (pyridoxine) en vitamine B_{12} (cyanocobalamine).
- Er is geen bewijs van een gunstig effect van deze combinatie bij chronische pijnen of neuritis buiten de context van hypovitaminose. Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP [*zie Folia oktober 2024*].
- Pellagra wordt veroorzaakt door een tekort aan nicotinamide (vitamine B_3). Bij pellagra bestaat meestal een multipele deficiëntie; naast nicotinamide in hoge dosis, wordt ook een vitamine B-complex of multivitaminepreparaat toegediend om voldoende aanvoer van onder andere riboflavine (vitamine B_2) en pyridoxine (vitamine B_6) te verzekeren.[35]

Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties bij parenterale toediening.
- Perifere sensorische en soms motorische neuropathie bij gebruik van hoge doses vitamine B_6 gedurende meerdere maanden [*zie Folia oktober 2024*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Gebruik maximaal 25 mg pyridoxine (vitamine B_6) per dag bij langdurig gebruik (in verband met het mogelijk ontstaan van neuropathie bij de moeder).
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van vitamine B_6 (pyridoxine), zeker van hoge dosissen, wordt aanbevolen elke 6 maanden de pyridoxinespiegels te controleren.

14.2.2.9. Ascorbinezuur (vitamine C)

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Een tekort aan ascorbinezuur met scheurbuik is in onze streken uitzonderlijk.[47]
- Er is geen wetenschappelijk bewijs voor een gunstig effect van vitamine C bij verkoudheden en andere

aandoeningen.[48]

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.
- Er zijn enkele geneesmiddelen die vitamine C bevatten, maar vitamine C is vooral verkrijgbaar in de vorm van voedingssupplementen in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van vitamine C-tekort.

Ongewenste effecten

- Diarree bij inname van hoge doses.
- Vorming van oxalaatnierstenen bij inname van hoge doses bij voorbeschikte personen.
- Bij patiënten met hereditaire of secundaire hemochromatose, polycythemie en leukemie: ijzerstapeling met tachycardie, shock, metabole acidose, coma, hartstilstand, ten gevolge van de mobilisatie van het opgestapeld ijzer door ascorbinezuur.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Voorzichtigheid is geboden bij G6PD-deficiëntie wegens een beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

14.2.3. Combinatiepreparaten van vitaminen

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Sinds mei 2026 zijn er geen als geneesmiddel erkende combinatiepreparaten van vitaminen voor orale toediening meer beschikbaar in België, maar er zijn tal van multivitaminepreparaten beschikbaar als voedingssupplement.
- Het gebruik van de orale multivitaminepreparaten is in onze streken niet zinvol, behalve bij patiënten met malabsorptie.
- Pellagra wordt veroorzaakt door een tekort aan nicotinamide (vitamine B_3). Bij pellagra bestaat meestal een multipele deficiëntie; naast nicotinamide in hoge dosis, wordt ook een vitamine B-complex of

multivitaminepreparaat toegediend om voldoende aanvoer van onder andere riboflavine (vitamine B_2) en pyridoxine (vitamine B_6) te verzekeren.[35]
- De intraveneuze combinatiepreparaten zijn een noodzakelijke toevoeging bij totale parenterale voeding.
- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap (voor preparaten die meer dan 10.000 IE vitamine A bevatten).**
- Voor sommige specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie vermeld in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.[15]
- Er zijn geen gegevens over het systematische gebruik van deze associaties tijdens de zwangerschap.
- **Wegens het risico van teratogeniteit is inname van hoge doses vitamine A (totale daginname van meer dan 10.000 IE in de voeding en als supplement) tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.**
- Het gebruik van deze associaties tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig, zolang de in de SKP vermelde doses worden aangehouden.

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E koper en zink een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie (AREDS-studie).[14] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Bijzondere voorzorgen

- Met preparaten die vitamine B_{12} of foliumzuur bevatten, bestaat het gevaar voor maskeren van pernicieuze anemie.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

14.2.4. Tonica

Plaatsbepaling

- Onder deze hoofding worden een aantal specialiteiten vermeld die onder andere vitaminen bevatten en waarvan de doeltreffendheid niet bewezen is.

Contra-indicaties

- Revitalose C 1000® mag niet gebruikt worden bij fenylketonurie.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Iron deficiency anaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/94/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-17)
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, *Oral Iron for Anemia: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343969/
3. **BMJ Best Practice**, *Iron deficiency anaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/94/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-17)
4. **BMJ Best Practice**, *Bariatric surgery sequelae>Metabolic and nutritional complications*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1046/details (geraadpleegd op 2024-05-17)
5. **SSMG/Domus Medica**, *Aanvraag van laboratoriumtesten door huisartsen*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/257?searchTerm=Aanvraag+van+laboratoriumtests+door+huisartsen (geraadpleegd op 2012-06-20)
6. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; Et al.**, *Richtlijn chronisch hartfalen - Partiële herziening (LGA) - februari 2026*, Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL), 2026
7. **Dynamed**, *Dental Caries>Prevention>Fluoride>Topical Fluoride*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/dental-caries#TOPIC_SFT_JWD_DZB (geraadpleegd op 2024-08-14)
8. **Dynamed**, *Hypomagnesemia - Approach to the Patient*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/hypomagnesemia-approach-to-the-patient#GUID-9E512DC7-663D-4CC8-8305-1B3B98447DAD (geraadpleegd op 2023-01-23)
9. **Garrison S. R. ; Korownyk C. S. ; Kolber M. R. ; Allan G. M. ; Musini V. M. ; Sekhon R. K. ; Dugre N.**, *Magnesium for skeletal muscle cramps*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32956536
10. **BMJ Best Practice**, *Muscle cramps>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/569/management-approach (geraadpleegd op 2024-09-08)
11. **Dynamed**, *Potassium Chloride>Dosing/Administration>Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/potassium-chloride#GUID-4DED46F4-8FF4-454C-9EF8-12B6B65CFEB1 (geraadpleegd op 2024-05-21)
12. **BMJ Best Practice**, *Assessment of hypokalaemia>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/59/aetiology (geraadpleegd op 2024-05-21)
13. **Nault D. ; Machingo T. A. ; Shipper A. G. ; Antiporta D. A. ; Hamel C. ; Nourouzpour S. ; Konstantinidis M. ; Phillips E. ; Lipski E. A. ; Wieland L. S.**, *Zinc for prevention and treatment of the common cold*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024, https://doi.org//10.1002/14651858.CD014914.pub2
14. **Evans J. R. ; Lawrenson J. G.**, *Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000254.pub5
15. **Conseil Supérieur de la Santé**, *Recommandations nutritionnelles pour la Belgique - Partim I: vitamines et oligo-éléments*, CSS, 2015
16. **Dynamed**, *Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/primary-sclerosing-cholangitis-psc#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-05-23)
17. **Dynamed**, *Primary Biliary Cholangitis (PBC)>Management>Medications>Fat-soluble Vitamins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/primary-biliary-cholangitis-pbc#VITAMINS (geraadpleegd op 2024-05-23)
18. **BMJ Best Practice**, *Cystic fibrosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/403/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-23)
19. **BMJ Best Practice**, *Vitamin D deficiency>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/641 (geraadpleegd op 2024-06-04)
20. **Dynamed**, *Vitamin D Deficiency in Adults>Epidemiology*, 2021, https://www-dynamed-

com.gateway2.cdlh.be/condition/vitamin-d-deficiency-in-adults#LOW_VITAMIN_D_INTAKE_AND_ABSORPTION
21. **HGR**, *Voedingsaanbevelingen voor België - 2016*, Hoge Gezondheidsraad, 2016
22. **BMJ Best Practice**, *Vitamin D definciency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/641/prevention (geraadpleegd op 2024-05-23)
23. **BMJ Best Practice**, *Vitamin D definciency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/641/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-23)
24. **Avenell A. ; Mak JCS. ; O'Connell D. ; et al**, *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review)*, The Cochrane Collaboration, 2014
25. **Cameron I. D. ; Dyer S. M. ; Panagoda C. E. ; Murray G. R. ; Hill K. D. ; Cumming R. G. ; Kerse N.**, *Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30191554
26. **Dynamed**, *Overview of Vitamins in Children>Vitamin K (Phytonadione)>Vitamin K Deficiency in Children>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/overview-of-vitamins-in-children#TOPIC_BZK_N4L_TNB (geraadpleegd op 2024-05-23)
27. **Dynamed**, *Overview of Vitamins in Children>Vitamin K (Phytonadione)>Vitamin K Deficiency in Children>Causes*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/overview-of-vitamins-in-children#TOPIC_YKY_JFZ_2NB (geraadpleegd op 2024-05-23)
28. **Bax W.**, *Fractuurpreventie*, NHG-Standaard, 2025
29. **BMJ Best Practice**, *Wernicke's encephalopathy>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/405 (geraadpleegd op 2024-05-23)
30. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B1 deficiency>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/633/aetiology (geraadpleegd op 2024-05-23)
31. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B1 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/633/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-23)
32. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B1 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/633/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-23)
33. **Dynamed**, *Vitamins for Disease Prevention>B Vitamins>Vitamin B2 (Riboflavin)>Overview of Vitamin B2 (Riboflavin)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/vitamins-for-disease-prevention#TOPIC_IV3_KVH_Y5B (geraadpleegd op 2024-05-23)
34. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B3 deficiency>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/634/aetiology (geraadpleegd op 2024-05-23)
35. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B3 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/634/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-23)
36. **Dynamed**, *Overview of Vitamins in Children>Vitamin B Complexes>Vitamin B6 (Pyridoxine)>Vitamin B6 Deficiency in Children*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/overview-of-vitamins-in-children#TOPIC_HLL_XJZ_2NB (geraadpleegd op 2024-05-23)
37. **BMJ Best Practice**, *Assessment of anemia>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/93/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2024-05-23)
38. **BMJ Best Practice**, *Assessment of anemia>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/93/aetiology (geraadpleegd op 2024-05-23)
39. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B12 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/822/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-23)
40. **Dynamed**, *Vitamin B12 Deficiency>Diagnosis>Making the diagnosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/vitamin-b12-deficiency#MAKING_THE_DIAGNOSIS (geraadpleegd op 2024-03-15)
41. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B12 deficiency>Theory*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/822/aetiology (geraadpleegd op 2024-05-23)
42. **BMJ Best Practice**, *Common toxic plant ingestions>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1051/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-23)

43. **De Brandt M. ; Bakker S. ; Flerackers S. ; Stulens T. ; Verschraegen J. ; De Lepeleire J.**, *Richtlijn: Diagnostiek van dementie in de huisartsenpraktijk*, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde Leuven, 2020, https://www.dementie.be/wp-content/uploads/2020/01/2020-Richtlijn-dementie-cebam-validated.pdf
44. **BMJ Best Practice**, *Routine antenatal care>Details>Pre-conception care*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/493/details (geraadpleegd op 2024-05-24)
45. **Dekker N. ; Goemaes R. ; Neirinckx J. ; Seuntjens L. ; Smets K.**, *Zwangerschapsbegeleiding*, Domus Medica, 2015, https://www.domusmedica.be/richtlijnen/zwangerschapsbegeleiding
46. **BMJ Best Practice**, *Folate deficiency>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/823 (geraadpleegd op 2024-05-24)
47. **BMJ Best Practice**, *Vitamin C deficiency>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/632 (geraadpleegd op 2024-05-24)
48. **Dynamed**, *Vitamins for Disease Prevention>Vitamin C (Ascorbic Acid)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/vitamins-for-disease-prevention#GUID-B76C2937-C2B9-44FA-9B68-4C5191A776BC (geraadpleegd op 2023-12-26)

15. Dermatologie

15.1. Anti-infectieuze middelen
15.2. Corticosteroïden
15.3. Middelen tegen jeuk
15.4. Middelen bij traumata en veneuze aandoeningen
15.5. Acne
15.6. Rosacea
15.7. Psoriasis
15.8. Keratolytica
15.9. Enzymen
15.10. Beschermende middelen
15.11. Immunomodulatoren
15.12. Diverse middelen in de dermatologie
15.13. Actieve verbandmiddelen

De antibacteriële middelen (*zie 11.1.*), de antimycotica (*zie 11.2.*), de corticosteroïden (*zie 5.5.*), de H_1-antihistaminica (*zie 12.4.1.*) en de vitaminen (*zie 14.2.*) die bij sommige huidaandoeningen langs algemene weg worden toegediend, worden in de desbetreffende hoofdstukken besproken. Bepaalde systemische middelen gebruikt bij ernstige acne (*zie 15.6.*) en psoriasis (*zie 15.8.*) worden wel in dit hoofdstuk besproken.
Het "Therapeutisch Magistraal Formularium", uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), beschrijft o.a. een aantal gevalideerde magistrale bereidingen in verband met de dermatologie (*www.tmf-ftm.be*).

Plaatsbepaling

- Voor een aantal huidziekten is de etiologie niet goed bekend en is een etiologische behandeling dus niet mogelijk.
- Verschillende huidaandoeningen (alopecia, maculopapuleuze huiduitslag, urticaria, eczeem, fotodermatitis, polymorf exsudatief erytheem en toxische epidermale necrolyse) kunnen ongewenste effecten zijn van een medicamenteuze behandeling. De geneesmiddelen die huiduitslag kunnen veroorzaken, zijn antibiotica, amiodaron, carbamazepine, fenothiazinen, methotrexaat, thyreostatica, NSAID's, chloorthiazide, β-blokkers, fluconazol, ACE-inhibitoren, calciumantagonisten, bromocriptine. *Zie ook Folia mei 2021*.[1 2]
- De keuze van het vehiculum en van de hulpstoffen kan de gewenste en ongewenste effecten in belangrijke mate beïnvloeden.
    - Een hydrofobe zalf (bv. witte vaseline) wordt in de galeniek beschouwd als meest geschikte vehiculum ter behandeling van gelichenificeerde of hyperkeratotische dermatosen, maar dergelijke zalven voelen vet aan.
    - Een hydrofiele crème (bv. cetomacrogolcrème) wordt in de galeniek beschouwd als meest geschikte vehiculum voor de behandeling van acute en subacute dermatosen. Aan deze crèmes moeten echter bewaarmiddelen toegevoegd worden, die sensibiliserend kunnen werken. Men dient daarom de allergieën van de patiënt na te gaan voordat die bereidingen worden gebruikt.
    - Hydrofiele gels (bv. carbomeergel) zijn nuttig voor de behandeling van dermatosen ter hoogte van de behaarde hoofdhuid en andere behaarde lichaamszones, en wanneer een niet-vette basis gewenst is. Deze gels bevatten vaak alcohol en propyleenglycol die irritatie en een branderig gevoel kunnen veroorzaken wanneer ze worden toegepast op een huiderosie of fissuur.
    - Waterige oplossingen hebben een drogend en afkoelend effect. Ze zijn nuttig bij bulleuze of vesiculeuze dermatosen, bij dermatosen ter hoogte van behaarde lichaamszones en bij maceratie (verweking) in de huidplooien.
    - Hydroalcoholische oplossingen hebben bij een intacte huid hetzelfde effect als de waterige

oplossingen; bij beschadigde hoornlaag van de epidermis kunnen hydroalcoholische oplossingen acute pijn veroorzaken.
- Suspensies en emulsies hebben over het algemeen dezelfde indicaties als oplossingen. Emulsies vormen een zeer dunne lipidenfilm. De partikeltjes in de suspensie kunnen agglomeraten vormen met de huidsecreties en zijn daarom niet aangewezen bij nattende dermatosen.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties, vooral allergische contactdermatitis (eczeem), zijn mogelijk voor vrijwel elke stof die op de huid aangebracht wordt, met dikwijls kruisovergevoeligheid tussen chemisch verwante substanties. Allergische reacties treden niet alleen op tegenover actieve bestanddelen, maar ook tegenover hulpstoffen zoals het vehiculum, bewaarmiddelen of aromatische bestanddelen (parfums). Dit brengt mee dat niet alle preparaten die eenzelfde actief bestanddeel bevatten, even goed verdragen worden.
- Huidirritatie en irritatiedermatitis.
- Theoretisch zijn de systemische ongewenste effecten bij lokale toediening dezelfde als bij systemische toediening. Aangezien de hoeveelheid die de algemene circulatie bereikt meestal zeer laag is, is het risico van systemische reacties zeer klein, behalve in geval van uitgebreide en/of langdurige behandeling met, in het bijzonder, sterke corticosteroïden of topische immunomodulatoren. Het risico op systemische ongewenste effecten is groter bij applicatie op beschadigde huid of onder een occlusief verband.

15.1. Anti-infectieuze middelen

15.1.1. Antiseptica - desinfectantia

Chloorhexidinedigluconaat in zeep is niet meer gecommercialiseerd sinds augustus 2026.

Plaatsbepaling

- Een *antisepticum* gaat de vermenigvuldiging van kiemen op de huid en de mucosa tegen. De term *desinfectans* wordt voorbehouden voor een antimicrobiële stof die toegepast wordt op inert materiaal zoals heelkundige instrumenten. Sommige stoffen worden als antisepticum én als desinfectans gebruikt.
- Het gebruik van antiseptica bv. in de wondzorg is niet steeds nodig: louter reinigen met een fysiologische oplossing (NaCl 0,9%) of drinkbaar leidingwater is vaak voldoende.[3]
- Antiseptica kunnen worden gebruikt in geval van geïnfecteerde verwondingen en zijn te verkiezen boven lokaal aangewende antibiotica omdat met antibiotica veel vaker resistentie kan optreden, zeker bij langdurig gebruik.
- Veel oudere antiseptica, waaronder waterstofperoxide, natriumhypochloriet (3%) en chloorhexidine brengen een risico van weefselbeschadiging met zich mee. Het gebruik ervan op open wonden heeft een ongunstige risico-batenverhouding. Lagere concentraties natriumhypochloriet (0,025%) lijken minder toxisch.[4 5]
- Volgens de SKP is waterstofperoxide aangewezen als een reinigend desinfectans.
- Om patiënten die drager zijn van MRSA te dekoloniseren, beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) aan om het hele lichaam 5 dagen lang elke dag te wassen met een antiseptische zeep op basis van chloorhexidine of povidon-jood (zie *Advies 9277 (2022)*).
- Eosine heeft geen aangetoonde antiseptische eigenschappen. Bovendien geeft eosine een rode huidverkleuring die de ontsteking kan maskeren.[3] Er bestaat geen specialiteit meer op basis van eosine, maar het is wel nog beschikbaar als medisch hulpmiddel.
- Antiseptica worden veelvuldig in het kader van profylaxe gebruikt vóór een ingreep op een intacte huid.[6]
- Verschillende antiseptica zijn niet beschikbaar als geneesmiddel, maar wel als medisch hulpmiddel (en worden dus niet vermeld in dit Repertorium). Dat geldt ook voor bepaalde specialiteiten die dezelfde werkzame stoffen in een lagere concentratie bevatten.

Contra-indicaties

- Chloorhexidine en waterstofperoxide: niet gebruiken in afgesloten lichaamsholtes (fistels, abcessen).
- Natriumhypochloriet: niet gebruiken bij brandwonden.
- Povidon-jood: regelmatig gebruik of gebruik op grote oppervlakten is af te raden:
  - in het tweede en derde trimester van de zwangerschap;
  - bij vrouwen die borstvoeding geven;
  - bij pasgeborenen en prematuren;
  - bij patiënten met schildklierstoornissen of bij lithiumtherapie.

Ongewenste effecten

- Irritatie van huid en mucosae.
- Allergische reacties (bv. allergische contactdermatitis) voor heel wat antiseptica, vooral nitrofural en minder vaak chloorhexidine, hexamidine en povidon-jood. Chloorhexidine kan tevens systemische allergische reacties veroorzaken tot zelfs anafylaxie [*zie Folia juni 2017*].[3]
- Vertraging van de wondgenezing.
- Povidon-jood:
  - een invloed op de schildklier is niet uit te sluiten bij gebruik op grote oppervlakten of bij jonge kinderen.
  - irritatiereacties veroorzaken op onvoldoende gedroogde oppervlakken (bv. tijdens chirurgische ingrepen).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Povidon-jood: bij regelmatig gebruik of gebruik op grote oppervlakten is systemische opname mogelijk, wat problemen kan geven in het tweede en derde trimester van de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding.
- Benzalkoniumchloride, cetrimide, chloorhexidine, hexamidine (enkel SKP), natriumhypochloriet, tosylchloramide (enkel SKP) en waterstofperoxide (enkel SKP): de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Het is best om cetrimide niet aan te brengen op de borst tijdens de periode van borstvoeding, om rechtstreeks contact met het kind te vermijden.
- Chloorxylenol en nitrofural: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- De aanwezigheid van organisch materiaal zoals bloed, etter of weefselresten vermindert de werking van sommige preparaten. De wonde moet steeds goed gereinigd worden met water of fysiologische zoutoplossing vooraleer een antisepticum wordt aangebracht.
- Sommige preparaten moeten vóór gebruik worden verdund. Om irritatie en eventueel brandwonden te vermijden, moet men de richtlijnen van de SKP en de bijsluiter volgen.

- Contact met de ogen moet worden vermeden (tenzij toepassing in de ogen uitdrukkelijk in de SKP wordt vermeld).
- Accidentele ingestie of inhalatie van sommige antiseptica en desinfectantia kan leiden tot ernstige, soms dodelijke complicaties.
- Gebruik van verschillende antiseptica op dezelfde plaats is af te raden, gezien het risico van een toxisch effect (bv. natriumhypochloriet en chloorhexidine in de tandheelkunde) of verlies van doeltreffendheid (bv. povidon-jood en waterstofperoxide).

15.1.2. Antibiotica en sulfamiden

Clindamycine en erythromycine voor lokaal gebruik worden vermeld bij de preparaten tegen acne (*zie 15.6.*).
De antibacteriële middelen voor systemisch gebruik bij bepaalde huidaandoeningen, worden besproken in het hoofdstuk Infecties (*zie 11.1.*).

Plaatsbepaling

- Antiseptica volstaan meestal indien wondontsmetting nodig is. Lokale toepassing van antibiotica kan leiden tot **resistentieontwikkeling** en **vertraagde wondheling**.[3] Voor profylactisch gebruik van huidmiddelen met antibiotica of sulfamiden is er geen onderbouwing.
- Het risico op resistentieontwikkeling door lokaal gebruikte antibiotica is problematisch voor antibiotica die ook systemisch kunnen worden gebruikt.[3]
- Zilversulfadiazine heeft volgens de SKP als indicatie de behandeling en de preventie van infecties als gevolg van brandwonden. Er zijn aanwijzingen van vertraagde wondheling bij langdurig gebruik. Een meerwaarde van deze producten bij brandwonden is niet bewezen.[7]
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
  - Decontaminatie van MRSA-dragers in gezondheidsinstellingen: mupirocine 2%, nasaal.
  - Impetigo met beperkte letsels [*zie ook Folia november 2018*]:
    - Eerste keuze: fusidinezuur 2%.
    - Bij een gekende MRSA-drager: mupirocine 2%, op het letsel.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van geïnfecteerde dermatosen.
- Mupirocine: eradicatie bij dragers van *Staphylococcus aureus*, in het bijzonder de meticilline-resistente stammen (MRSA), in ziekenhuizen en andere verzorgingsinstellingen.
- Zilversulfadiazine: preventie en behandeling van infecties bij brandwonden (zie opmerking in de rubriek “Plaatsbepaling”).

Contra-indicaties

- Voor een aantal specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP vermeld.

Ongewenste effecten

- Zelden: allergische contactdermatitis, meer frequent met bacitracine dan met de andere lokale antibiotica.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, brandwonden en ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.

- Zwangerschap:
  - Fusidinezuur: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Mupirocine, combinatiepreparaat van bacitracine met polymyxine B, zilversulfadiazine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - De tetracyclines (oxytetracycline en tetracycline) kunnen in het eerste trimester veilig op de huid worden toegepast. Vanaf de 16de week is het gebruik van grote hoeveelheden op aangetaste huid te vermijden omdat er te weinig gegevens zijn over de veiligheid. In theorie kunnen deze geneesmiddelen een effect hebben op de tand- en botontwikkeling.
- Borstvoeding:
  - Fusidinezuur: de gegevens over gebruik tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van ongewenste effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Mupirocine kan veilig worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.
  - Zilversulfadiazine: gebruik tijdens de periode van borstvoeding is in beperkte hoeveelheden waarschijnlijk veilig.
  - Tetracyclines en combinatiepreparaten die tetracyclines bevatten (bacitracine + polymyxine B) mogen niet langer dan 3 weken worden gebruikt omdat ze in theorie kunnen leiden tot aantasting van de tanden en botten van de zuigeling.

Oudere patiënten

- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Kruisovergevoeligheid kan problemen stellen voor systemisch gebruikte antibiotica met verwante chemische structuur.
- Zilversulfadiazine: te vermijden bij alle vormen van G6PD-deficiëntie vanwege het risico op hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11.*).

15.1.2.1. Antibiotica

15.1.2.2. Sulfamiden

15.1.3. Antimycotica

Plaatsbepaling

- Een behandeling wordt gestart wanneer de lokale hygiënische en uitdrogende maatregelen niet volstaan.
- Bij oppervlakkige mycosen geeft een lokale behandeling meestal voldoende resultaat. Een orale behandeling heeft enkel een meerwaarde bij uitgebreide aantasting, falen van de lokale behandeling, chronische infectie of een gecompromitteerd immuunsysteem.[8]
- Voor de behandeling van tinea pedis, corporis en cruris (dermatofytosen) is er beperkte evidentie ten gunste van allylamines (terbinafine) in vergelijking met azoolderivaten.[9]
- Voor candida-infecties (intertrigo, tinea manuum) is behandeling met azoolderivaten het best onderbouwd.[10]
- Voor erythrasma, veroorzaakt door *Corynebacterium*, zijn de beschikbare gegevens beperkt. In de praktijk wordt miconazol gebruikt, hoewel er onvoldoende studies over zijn. Is miconazol niet effectief, dan is een

mogelijk alternatief de lokale behandeling met fusidinezuur, waarvan de werkzaamheid beter onderbouwd is. Volstaan lokale behandelingen niet, dan is orale behandeling met clarithromycine een onderbouwde benadering.[11]

- Bij *pityriasis versicolor* bestaat de aanpak voornamelijk uit topische behandelingen. Alle topische behandelingen zijn in het algemeen even effectief, dus de keuze hangt af van de voorkeur van de patiënt. Topische behandelingen omvatten terbinafine en antimycotische azoolderivaten zoals ketoconazol, clotrimazol en miconazol.[12]
- Bij de behandeling van *seborroïsche dermatitis* is ketoconazol het best onderzochte antimycotische azoolderivaat.
- Mycosen van de nagels (onychomycosen) zijn slechts een cosmetisch probleem bij personen met een goede gezondheid. Er wordt enkel behandeld in geval van immuunsuppressie of diabetes mellitus, maar een behandeling om esthetische redenen kan worden overwogen na mycologische bevestiging.
  - Behandeling met een systemisch antimycoticum is effectiever dan een lokale behandeling (*zie 11.2.*).[13,14]
  - Topische behandeling is een optie bij contra-indicatie voor de systemische behandeling of bij distale of oppervlakkige onychomycosen. In die gevallen kan nagellak op basis van ciclopirox [*zie Folia januari 2019*] of (minder onderbouwd) amorolfine volstaan; regelmatig vijlen van de nagel is noodzakelijk voor een maximale werkzaamheid. De werkzaamheid van een lokale behandeling is beperkter dan die van een orale behandeling, maar er zijn minder ongewenste effecten en minder contra-indicaties dan bij een orale behandeling.[9]
- Bij *luierdermatitis* wordt traditioneel en in eerste instantie een beschermende crème gebruikt, bijvoorbeeld op basis van zinkoxide, om de irritatie te verminderen. In geval van een bijbesmetting door candida albicans heeft een antimycoticum een bewezen effect.[15]
- Bij uitgebreide huidmycosen wordt met de lokale behandeling vaak een antimycoticum langs algemene weg geassocieerd.
- *Tinea capitis* wordt systemisch behandeld, want topische behandelingen dringen niet door tot in de haarschacht, waar de schimmelinfectie zich bevindt.[9] Terbinafine en itraconazol worden voorgesteld als systemische behandelingen[16] (*zie 11.2.*).
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
  - Indien lokale hygiënische en uitdrogende maatregelen niet volstaan bij:
    - candida-infecties (luierdermatitis, intertrigo): isoconazol 1%;
    - schimmelinfecties (tinea pedis, corporis, cruris): terbinafine 1% of isoconazol 1%.
  - Onychomycosen (*zie 11.2.3.*): is behandeling aangewezen, dan opteert BAPCOC als eerste keuze voor een systemische behandeling, en als alternatief (maar minder werkzaam) voor lokale behandeling met ciclopirox.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Amorolfine, ciclopirox: onychomycosen.
- Azoolderivaten: candida-infecties, dermatofytosen (tinea pedis, cruris, corporis).
- Terbinafine: tinea (pedis, corporis, cruris), pityriasis versicolor, huidcandidose.

Ongewenste effecten

- Allergische contactdermatitis, zelden huidirritatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie

rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.

- Zwangerschap:
  - Clotrimazol en miconazol: kunnen tijdens elke fase van de zwangerschap worden gebruikt. Het zijn de best onderbouwde topische antimycotica tijdens de zwangerschap. De beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Ciclopirox, ketoconazol, sulconazol en terbinafine: gebruik tijdens de zwangerschap is waarschijnlijk veilig. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Amorolfine en isoconazol: de beperkte gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding: Deze geneesmiddelen kunnen worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, op voorwaarde dat het kind niet rechtstreeks in contact komt met de geneesmiddelen. Wordt het middel aangebracht op de tepel, dan moet de borst worden gereinigd vóór het voeden.

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten is de aanpak van oppervlakkige huidmycosen dezelfde als bij jongere patiënten en gaat de voorkeur meestal uit naar een lokale behandeling (zie de *rubriek "plaatsbepaling"*).
- Bij een lokale behandeling speelt de wijze van aanbrengen een belangrijke rol in het genezingsproces, daarom is het belangrijk dat dit op een professionele manier gebeurt (bijvoorbeeld door iemand van het verplegend personeel van het woonzorgcentrum) (consensus van experten).
- Voor onychomycose moet een systemische behandeling net als bij jongere patiënten worden voorbehouden voor situaties van immunosuppressie of diabetes mellitus en na mycologische bevestiging (BAPCOC). Een systemische behandeling om esthetische redenen is bij ouderen nooit gerechtvaardigd. Het betreft immers aandoeningen die over het algemeen banaal zijn en waarbij noch genezing, noch cosmetische verbetering gegarandeerd zijn met een behandeling per os (mycologische genezing bij ongeveer 50% van de patiënten), terwijl het risico op ongewenste effecten en ernstige interacties met geneesmiddelen reëel is.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Miconazol: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten, zelden bij lokale toepassing. Miconazol is een inhibitor van CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Ciclopirox: op de behandelde nagels mogen geen gewone nagellak of andere cosmetische producten voor de nagels worden aangebracht.

15.1.4. Antivirale middelen

Plaatsbepaling

- De werkzaamheid van topische antivirale middelen is niet goed onderbouwde.[17]
- Die topische antivirale middelenn hebben als indicatie in de SKP herpes simplex-aandoeningen van huid of lippen. Een behandeling op het ogenblik van een opstoot van labiale herpes, zelfs wanneer gestart in een vroeg stadium, heeft slechts een beperkt voordeel, en beïnvloedt de incidentie van latere recidieven niet.[18] Bij genitale herpes wordt enkel een orale behandeling aangeraden.[17] In verband met systemische antivirale behandeling bij herpes simplex-infecties, *zie 11.4.1.*

- Docosanol heeft als indicatie in de SKP de vroegtijdige behandeling van herpes labialis. De werkzaamheid is niet aangetoond in klinische studies van goede kwaliteit.
- De associatie van aciclovir en hydrocortison heeft geen aangetoonde werkzaamheid: de toevoeging van een corticosteroïd houdt in theorie een risico in van verslechtering van de infectie of superinfecties.[19]
- De associatie van heparine en zink heeft volgens de SKP als indicatie de vroegtijdige behandeling van infecties met *Herpes simplex*. Er is geen bewijs voor de werkzaamheid van deze associatie.
- **Indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
  - Herpes labialis: de plaats is zeer beperkt. Keuze: aciclovir 5%.
  - Herpes genitalis: keuze: enkel oraal valaciclovir of aciclovir.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Aciclovir: infecties met *Herpes simplex*.
- Docosanol: vroegtijdige behandeling van herpes labialis (maar zie Plaatsbepaling).

Ongewenste effecten

- Allergische reacties, vaak ten gevolge van de hulpstoffen (zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.
- Zwangerschap.
  - Aciclovir: de gegevens over gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Docosanol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar) (SKP).
- Borstvoeding.
  - Aciclovir: kan volgens onze bronnen ook worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.
  - Docosanol: mag worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding (SKP).

15.1.5. Middelen tegen hoofdluizen

Plaatsbepaling

- Sinds november 2018 zijn er geen geneesmiddelen meer beschikbaar voor de behandeling van hoofdluizen. De beschikbare therapeutische opties zijn de “nat-kam methode” en dimeticon.[20]
- De "nat-kam-methode" is een effectief alternatief voor gebruik van luizendodende producten (pediculiciden) en kan ook aangewend worden wanneer resistentie tegen pediculiciden wordt vermoed. De methode is gebaseerd op het mechanisch verwijderen van de luizen door het natte haar volledig en systematisch te kammen met een fijne kam, na gebruik van een klassieke shampoo, met of zonder conditioner. Die handeling moet gedurende twee weken twee keer per week worden herhaald.[20]
- Dimeticon (medisch hulpmiddel) zou een verstikkende film rond de luizen leggen bij lokale toepassing; in België is het niet als geneesmiddel vergund. De werkzaamheid is onderbouwd met enkele gecontroleerde studies. Het product is niet toxisch en kan geen resistentie veroorzaken.[20]
- Permethrine 1% lotion en malathion 0,5% lotion zijn doeltreffende medicamenteuze behandelingen[20], maar zijn van de markt gehaald wegens risico van lokale en systemische allergische reacties en van induceren van resistentie. Ze kunnen nog magistraal voorgeschreven worden, maar het risico-batenprofiel

is onduidelijk. De risico's bij correct en sporadisch gebruik zijn eerder beperkt. Deze producten kunnen leiden tot ernstige vergiftiging bij inslikking. De doeltreffendheid van de behandeling is minder makkelijk te bepalen, onder andere vanwege onduidelijkheid rond de lokale resistentiepatronen.[21]
- Er werd geen enkel effect aangetoond van preventief gebruik van middelen tegen luizen.

15.1.6. Middelen tegen scabiës (schurft)

We bespreken hier enkel de medicamenteuze behandeling. Voor andere maatregelen (kledij, linnengoed,…), zie *website Agentschap Zorg & Gezondheid*.

Plaatsbepaling

- *Zie Folia juli 2025*.
- Correcte toepassing van de lokale behandeling en decontaminatie van de omgeving zijn zeer belangrijk voor het slagen van de behandeling, zie de website van het Agentschap Zorg & Gezondheid.
- Na contact met een patiënt die scabiës heeft, volstaat het de handen te wassen met water en zeep om besmetting te vermijden. Linnengoed moet worden ontsmet door het te wassen op meer dan 60°C.[22]
- Sommige richtlijnen raden aan om tegelijkertijd ook seksuele partners, huisgenoten en personen die onder hetzelfde dak wonen, te behandelen (al dan niet asymptomatisch, die langer dan 15 minuten huidcontact hebben gehad met de besmette persoon).[23]
- Permethrine crème aan 5% heeft de best gedocumenteerde risico-batenverhouding.[23]
- Ook benzylbenzoaat aan 25% (magistrale bereiding) heeft de behandeling van scabiës als indicatie in de SKP, maar is minder doeltreffend.[24]
- Ivermectine langs orale weg (*zie 11.3.1.*) en in 1 % crème heeft een bewezen activiteit en is waarschijnlijk even doeltreffend als permethrine crème.[23] Beide toedieningswegen worden aanbevolen door BAPCOC (*zie 11.5.3.8.*) en EBM-bronnen.
- Scabiës wordt niet vermeld bij de indicaties in de SKP van ivermectine voor lokaal gebruik dat beschikbaar is als specialiteit in België (*zie 15.7.*). Het is een zeer duur alternatief.
- **Lokale behandeling (BAPCOC 2022).** De huidige BAPCOC adviezen zullen binnenkort geüpdatet worden naar aanleiding van de WOREL-richtlijn.
  - Een behandeling is steeds aangewezen en lokale behandeling geniet de voorkeur.
  - Eerste keuze: permethrine 5% crème (specialiteit of magistraal "hydrofiele crème met permethrine 5% TMF").
  - Alternatieven:
    - ivermectine 1% lokaal (*off-label*);
    - ivermectine oraal;
    - emulsie met 25 % benzylbenzoaat *TMF*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van scabiës.

Ongewenste effecten

- Huidirritatie, vooral met benzylbenzoaat.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.
- Zwangerschap:

- Benzylbenzoaat en permethrine: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Ivermectine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

- Borstvoeding:
  - Benzylbenzoaat en permethrine: volgens onze bronnen kunnen benzylbenzoaat en permethrine veilig worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.
  - Ivermectine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van scabiës dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "plaatsbepaling"*), maar de crème moet ook worden aangebracht op het gezicht, op de hoofdhuid en in de nek.
- Om overdracht van de infectie binnen de instelling te vermijden:
  - de handen wassen met lauw water en zeep na contact met een patiënt die scabiës heeft (antiseptische oplossingen zijn niet doeltreffend tegen parasieten);
  - de patiënt met scabiës afzonderen tot 24 à 48 uur na de start van de behandeling;
  - preventieve behandeling van het personeel wordt niet aanbevolen.
- *Crusted scabies* (vroeger *scabies norvegica* genoemd) is een atypische en zeer besmettelijke vorm van scabiës die vooral optreedt bij immuungedeprimeerde patiënten en bij ouderen. Deze vorm veroorzaakt minder jeuk en wordt gekarakteriseerd door korstige letsels en keratosen. Een combinatiebehandeling (permethrine lokaal + ivermectine oraal) wordt voorgesteld.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen moet vermeden worden.
- Ondanks een doeltreffende behandeling kan de jeuk nog 3 tot 4 weken aanhouden en ook de letsels verdwijnen slechts langzaam. De patiënt moet daarvan verwittigd worden om nutteloos hergebruik van de medicatie te vermijden. De jeuk kan behandeld worden met een hydraterende crème, mentholpreparaten of antihistaminica per os. Lokale corticosteroïden mogen enkel gebruikt worden als er geen actieve scabiës meer is.

Toediening

- De nagels van handen en voeten moeten worden kortgeknipt. Zo kan de behandeling correct worden aangebracht onder de nagels en verwondt de patiënt zich niet bij het krabben.
- De behandeling moet worden aangebracht op een schone, droge huid, minstens een uur na het douchen. Het hele lichaam (van de kaakrand tot en met de voetzolen) met de crème insmeren en na ten minste 12 uur wassen.
- De crème moet ook zorgvuldig worden aangebracht tussen de vingers en tenen, op de polsen, in de oksels, op de externe genitaliën, op de billen en onder de nagels van vingers en tenen.
- Bij kinderen jonger dan 12 jaar, immuungedeprimeerde patiënten en kwetsbare ouderen moeten ook het gezicht, de wenkbrauwen, de nek, de oren, de zone achter de oren en de hoofdhuid ingesmeerd worden.
- De behandeling met permethrine 5% crème (specialiteit of magistraal “Hydrofiele crème met 5% permethrine TMF”) moet worden herhaald op dag 8.
- Benzylbenzoaat (magistraal "Emulsie met 25% benzylbenzoaat TMF”) moet 3 keer worden aangebracht met een interval van 24 uur (zonder zich in de tussentijd te wassen) en moet eventueel worden herhaald na 1 tot 2 weken.

- Na elke lokale behandeling moeten kleren en lakens gewassen worden, zie *website Agentschap Zorg & Gezondheid*.

15.2. Corticosteroïden

Plaatsbepaling

- Lokale toepassing van corticosteroïden heeft een plaats bij de behandeling van inflammatoire huidaandoeningen zoals eczeem (*zie Folia januari 2023*) of lichen planus[25] , en bij de behandeling van proliferatieve aandoeningen zoals psoriasis[26] , van auto-immune aandoeningen zoals systemische *lupus erythematosus*[27] en van vroege stadia van maligniteiten zoals *mycosis fungoides*.[28]
- Bij uitgebreide psoriasis kunnen lokale corticosteroïden tijdelijk gebruikt worden, maar andere (systemische) behandelingen zijn vaak te verkiezen.[26]
- Het risico op ongewenste effecten kan worden verminderd door de indicatie voor een lokale behandeling met corticosteroïden correct te beoordelen, de sterkte van het corticosteroïd aan te passen aan de ernst en de plaats van de aandoening, de duur van de behandeling te beperken en het gebruik van sterk werkzame corticosteroïden in het gezicht en bij jonge kinderen te vermijden. Dat is des te belangrijker bij gebruik van (zeer) sterk werkzame preparaten.[29]
- Om ongewenste effecten zoveel mogelijk te vermijden, zal men bij de eerste behandeling kiezen voor het minst sterk werkzame corticosteroïd dat geacht wordt de klachten te kunnen onderdrukken en bij onvoldoende controle van de aandoening of snel recidief zal dan op een sterker werkzaam preparaat overgeschakeld worden (*step-upbenadering*).[29] Bij ernstiger klachten wordt somt meteen gestart met een zeer sterk werkzaam preparaat om na een gunstige respons af te bouwen naar een minder sterk werkzaam preparaat (*step-downbenadering*). Er zijn geen klinische studies die de *step-upbenadering* en de *step-downbenadering* vergelijken.[30]
- Meestal volstaat één applicatie per dag.[31]

Contra-indicaties

- Niet-behandelde bacteriële, virale of mycotische huidinfecties.
- Rosacea en periorale dermatitis.

Ongewenste effecten

- De lokale en systemische (*zie 5.5.*) ongewenste effecten hangen af van de concentratie en de werkzaamheid van het corticosteroïd, van het vehiculum (een zalf is meestal sterker werkzaam dan een crème of een lotion), van de behandelingsduur en van de toestand van de huid, maar ook van de aard van de aandoening die men behandelt, van de lokalisatie en de uitgebreidheid van de aandoening en van de leeftijd van de patiënt.
- Huidatrofie, striemen, telangiëctasieën, infecties, vertraagde wondheling, hypertrichose, periorale dermatitis, papulopustuleuze rosacea, verandering van pigmentatie: vooral na langdurige toepassing.
- Allergische reacties met mogelijk kruisallergie, frequenter met esters van hydrocortison en van methylprednisolon. Bij onvoldoende antwoord moet men altijd de mogelijkheid van allergische contactdermatitis door het corticosteroïd of een excipiens overwegen (naast slechte therapietrouw, bv. door corticofobie).
- Inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, vooral bij de zuigeling of bij zeer lang en zeer uitgebreid gebruik.
- Iatrogeen syndroom van Cushing (zelden).
- Na plotseling stoppen van een langdurige behandeling en zeker bij gebruik van (zeer) sterk werkzame preparaten, kunnen zich lokale reboundverschijnselen voordoen. Dit kan leiden tot corticosteroïdafhankelijkheid. Afbouwen door middel van verminderen van de applicatiefrequentie of eventueel overschakelen op een minder sterk werkzaam preparaat kan in dat geval aangewezen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.5.*
- Zwak tot matig werkzame corticosteroïdpreparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- **Laag geboortegewicht en bijnierschorsinsufficiëntie bij de foetus en de pasgeborene, bij gebruik door de moeder van hoge doses of van sterk werkzame of zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband, en bij langdurig en uitgebreid gebruik.** Is het nodig om een sterk werkzaam preparaat voor langdurig en uitgebreid gebruik toe te passen, dan wordt aangeraden om tijdens de zwangerschap de groei van het ongeboren kind te controleren. Na de geboorte wordt aangeraden om te controleren op bijnierschorsinsufficiëntie bij de pasgeborene.
- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik, gebruik van grote hoeveelheden, op grote huidoppervlakken of op beschadigde huid, neemt de hoeveelheid opgenomen geneesmiddel toe.

Oudere patiënten

- Vanwege de dunne huid en meer kans op huidatrofie is er bij ouderen een hogere resorptie door de huid. Bijnierschorssuppressie kan sneller optreden, vooral na langdurige behandeling, behandeling van grote oppervlakken en met een sterker corticosteroïd. Het is dus goed om de behandeling geleidelijker af te bouwen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (betamethasonvaleraat en hydrocortison) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. *Clobetasonbutyraat*, niet beschikbaar als specialiteit, is het geselecteerde matig sterke preparaat en is beschikbaar als magistrale bereiding TMF.

Bijzondere voorzorgen

- Resorptie van corticosteroïden is vooral belangrijk ter hoogte van het aangezicht en de huidplooien, de genitaliën, bij beschadigde huid en onder occlusief verband. Om de systemische ongewenste effecten te beperken, moet men rekening houden met deze factoren, en ook met de leeftijd van de patiënt; zo is er bijvoorbeeld een hogere resorptie bij kinderen en ouderen.
- Vanwege de dunne huid en meer kans op huidatrofie is er bij ouderen een hogere resorptie door de huid. Bijnierschorssuppressie kan sneller optreden, vooral na langdurige behandeling, behandeling van grote oppervlakken en met een sterker corticosteroïd. Het is dus goed om de behandeling geleidelijker af te bouwen.
- Na toepassing de handen wassen om onbedoeld contact met het aangezicht te vermijden (risico van periorale dermatitis).
- Corticosteroïden kunnen het uitzicht van huidaandoeningen wijzigen en daardoor de diagnose bemoeilijken.
- Het is best om een uur tijd te laten tussen het gebruik van een corticosteroïd en dat van een ander emolliens of corticosteroïd (geen gecontroleerde studie).

Nota

De beschikbare preparaten worden hier geklasseerd in vier categorieën op basis van hun werkzaamheid, die afhangt van de aard van de molecule, de concentratie aan actief bestanddeel en het gebruikte vehiculum. Binnen elke categorie dient men rekening te houden met het feit dat zalven in het algemeen sterker werkzaam zijn dan crèmes of lotions. De aflijning tussen de verschillende klassen blijft moeilijk, vooral wat betreft betamethasondiproprionaat (sterk tot zeer sterk werkzaam preparaat) en hydrocortisonbutyraat (matig tot sterk werkzaam preparaat).

15.2.1. Zeer sterk werkzame preparaten

15.2.2. Sterk werkzame preparaten

15.2.3. Matig werkzame preparaten

15.2.4. Zwak werkzame preparaten

15.2.5. Combinatiepreparaten met corticosteroïden

Plaatsbepaling

- In vele preparaten zijn corticosteroïden geassocieerd aan stoffen zoals antiseptica, antibiotica, antimycotica. Wat de werkzaamheid betreft, is er geen onderbouwing voor het gebruik van deze associaties, ze bemoeilijken de diagnose en kunnen allergische reacties veroorzaken.
- Associaties van corticosteroïden en antimycotica kunnen eventueel gebruikt worden wanneer er bij schimmelinfecties een duidelijke ontstekingsreactie aanwezig is. Door het anti-inflammatoire effect van het corticosteroïd kunnen de letsels echter genezen lijken zonder dat de mycotische infectie verdwenen is.
- Corticosteroïden, antibiotica en antimycotica afzonderlijk gebruiken in plaats van in een vaste associatie geeft meer mogelijkheid tot flexibiliteit in de behandeling.
- De associaties van corticosteroïden met salicylzuur of met calcipotriol worden gebruikt voor de behandeling van psoriasis[32] (*zie 15.8.*).

Contra-indicaties

- *Zie 15.2.*

Ongewenste effecten

- Deze van de afzonderlijke bestanddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 15.2.*

15.3. Pruritus

Het gaat om H1-antihistaminica voor cutaan gebruik en difelikefalin, een specifieke kappa opioïde receptoragonist voor intraveneus gebruik.

Plaatsbepaling

- Wanneer er pruritus optreedt, moeten de mogelijke oorzaken (levergerelateerde, niergerelateerde, endocriene, hematologische of medicamenteuze oorzaken) eerst worden onderzocht en behandeld.
- Lokale koeling en emollientia kunnen enige verlichting geven.
- Systemische antihistaminica zijn effectief bij urticaria. Het gebruik van antihistaminica bij pruritus als gevolg van andere aandoeningen is niet of nauwelijks onderbouwd (*zie 12.4.1.*).[33]
- De doeltreffendheid van de lokale preparaten die een H_1-antihistaminicum bevatten, is vaak twijfelachtig, en er is een belangrijk risico van allergische reacties. Er is geen onderbouwing voor het gebruik van deze producten. Een aantal antihistaminica voor lokaal gebruik (bv. dimetindeen) zijn niet als geneesmiddel vergund, en worden daarom hier niet vermeld.
- Lokale corticosteroïden (*zie 15.2.*) worden toegepast voor de behandeling van jeuk ten gevolge van inflammatoire huidaandoeningen.[34] Bij jeuk door een andere oorzaak of zonder duidelijke oorzaak hebben

zij geen plaats.[35]
- Difelikefalin verbetert licht de pruritus en levenskwaliteit bij volwassenen met matige tot ernstige pruritus geassocieerd met chronische nierziekte die hemodialyse ondergaan. De penetratie in het centraal zenuwstelsel is laag, maar centrale ongewenste effecten zoals slaperigheid, duizeligheid of verwardheid komen vaak voor.
- De interleukine-inhibitor dupilumab heeft als indicatie (SKP) chronische spontane urticaria. Dupilumab wordt besproken in *12.3.2.2.2.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van lokale jeukende huidaandoeningen.
- Difelikefalin: matige tot ernstige pruritus geassocieerd met chronische nierziekte bij volwassen patiënten die hemodialyse ondergaan.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties.
- Fototoxische reacties (zelden).
- Difelikefalin: slaperigheid, paresthesieën, gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, verwardheid. Het is niet bekend of difelikefalin andere ongewenste effecten van opioïden kan geven.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen. In dat geval bekijkt men best de veiligheidsinformatie rond zwangerschap en borstvoeding van het systemische geneesmiddel.
- Difenhydramine (enkel SKP): de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Difelikefalin: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van difelikefalin tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar) (SKP).

Interacties

- Difelikefalin: verhoogd risico van centrale symptomen zoals slaperigheid en duizeligheid in combinatie met andere geneesmiddelen met sederend effect: bijvoorbeeld sederende antihistaminica, opioïden, antidepressiva, benzodiazepinen.

Bijzondere voorzorgen

- Difelikefalin: kaliëmie opvolgen (risico van hyperkaliëmie).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van pruritus dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- *Zie 12.4.1.* voor het gebruik van antihistaminica bij allergische urticaria.

15.4. Eczeem

Plaatsbepaling

- Atopisch eczeem
  - Algemene maatregelen: bij atopisch eczeem worden op basis van expert opinion maatregelen aanbevolen zoals het zoveel mogelijk vermijden van de allergenen en de verergerende factoren

(zweten, een warme of koude omgeving, textiel (ruwe vezels zoals wol), schoonmaakmiddelen, zeep en shampoo) [*zie Folia januari 2023*].

- Behandelingen:
  - Emollientia vormen een basiselement in de behandeling van eczeem. Ze moeten ook bij andere behandelingen worden voortgezet.
  - Bij kinderen is er wat de werkzaamheid en de veiligheid betreft geen verschil tussen de verschillende vormen van emollientia (melk, crème, gel of zalf) [*zie Folia maart 2024*].
  - In het algemeen is een lokale behandeling voldoende, met een combinatie van emollientia en corticosteroïden[36] (*zie 15.2.*).
  - Voor de behandeling van matig tot ernstig eczeem zijn matig tot sterk werkzame corticosteroïdpreparaten meer doeltreffend dan zwak werkzame preparaten. Tussen sterk werkzame preparaten en zeer sterk werkzame preparaten werd geen verschil vastgesteld, en tussen matig en sterk werkzame preparaten evenmin (*zie 15.2.*) [*zie Folia januari 2023*].
  - Om ongewenste effecten te vermijden, kiest men er klassiek voor om de behandeling te starten met het minst sterk werkzame corticosteroïd dat geacht wordt de klachten te kunnen onderdrukken.[37] Is de aandoening onvoldoende onder controle of is er sprake van snelle recidieve, dan wordt overgestapt op een sterker preparaat (*step-upbenadering*). Bij ernstige of hardnekkige klachten is een andere mogelijkheid om gedurende enkele dagen te behandelen met een (zeer) krachtig preparaat en dat dan geleidelijk aan af te bouwen naar een minder sterk preparaat (*step-downbenadering*). Beide benaderingen werden niet vergeleken in klinische studies.[30]
  - Bij ernstige vormen van atopisch eczeem is een lokale behandeling met immunomodulatoren (tacrolimus et pimecrolimus) (*zie 15.12.*), vooral ter hoogte van de gevoelige zones (bv. rond de ogen, in de huidplooien) ook onderbouwd door klinische studies. Topische immunomodulatoren kunnen ook een plaats hebben in geval van intolerantie of contra-indicatie voor topische corticosteroïden.[37] Immunomodulatoren hebben geen bewezen superioriteit tegenover corticosteroïden bij de behandeling van eczeem. Ze gaan gepaard met een verhoogd risico op milde lokale ongewenste effecten (zoals een branderig gevoel en jeuk) en hebben een hogere kostprijs [*zie Folia januari 2023*]. Tacrolimus heeft volgens de SKP ook als indicatie de intermitterende onderhoudsbehandeling (applicatie 2 keer per week) voor frequent opflakkerende zones van eczeem.
  - Voor ernstige en/of resistente vormen hebben systemische behandelingen een bewezen werkzaamheid volgens klinische studies en ze hebben ook die indicatie in de SKP. Het betreft dupilumab[37] (*zie 12.3.2.2.2.*), tralokinumab en lebrikizumab (*zie 12.3.2.2.6.*), nemolizumab (*zie 12.3.2.2.9.*), abrocitinib, baricitinib en upadacitinib (*zie 12.3.2.5.*).
  - Alitretinoïne is een retinoïde voor systemisch gebruik met als indicatie de behandeling van ernstige vormen van chronisch handeczeem die niet reageren op een behandeling met krachtige corticosteroïden. Het is effectiever dan een placebo bij het onder controle houden van de symptomen.[38]
  - De plaats van orale sederende en weinig sederende H_1-antihistaminica bij de behandeling van eczeem is zeer beperkt. De beschikbare gegevens tonen geen klinisch relevante voordelen wat betreft de ernst van het eczeem of de jeuk.[39]
- Preventie: voor de preventie van recidieven is vooral een aanhoudend gebruik van emollientia belangrijk. Ook proactieve intermitterende therapie met topische corticosteroïden ("weekendtherapie") is goed onderbouwd bij patiënten met frequente recidieven [*zie Folia januari 2023*].

- Andere vormen van dermatitis: de behandeling van de andere vormen van dermatitis is minder goed onderbouwd dan de behandeling van atopische dermatitis, maar berust op dezelfde principes en producten.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van eczeem dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Atopisch eczeem komt vrij zelden voor bij ouderen. Ze zullen frequenter andere vormen van eczeem vertonen (asteatotisch eczeem en hypostatisch eczeem), vooral op de onderste ledematen. De aanpak ervan berust op dezelfde principes als de aanpak van atopisch eczeem.
- De systemische resorptie van zeer sterk werkzame corticosteroïdpreparaten is hoger bij ouderen, met een verhoogd risico op systemische ongewenste effecten en een ongunstige risico-batenverhouding, zodat het gerechtvaardigd is om die preparaten bij ouderen niet te gebruiken.
- Topisch toegepaste calcineurine-inhibitoren (pimecrolimus en tacrolimus) dienen te worden voorbehouden voor de tweede lijn.
- *Zie ook 15.2.*, rubriek "ouderen".

15.4.1. Retinoïden voor systemisch gebruik

Plaatsbepaling

- Voor de aanpak van eczeem, *zie 15.4.*
- Alitretinoïne is een retinoïde voor systemisch gebruik met als indicatie de behandeling van ernstige vormen van chronisch handeczeem. Het is effectiever dan een placebo bij het onder controle houden van de symptomen.[38]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstig chronisch handeczeem.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Hypervitaminose A; ernstige hyperlipidemie.
- Gelijktijdig gebruik van tetracyclines (risico op intracraniële hypertensie).
- Soja- of pinda-allergie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Ongecontroleerde hypothyreoïdie.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen.
- Warmte-opwellingen, hypertensie.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheilitis, fototoxiciteit.
- Droge huid, jeuk en broze huid.
- Verhoging van de transaminasen, leverafwijkingen, acute pancreatitis.
- Hypertriglyceridemie.
- Diffuse musculoskeletale pijn, hyperostose (zeldzaam).
- Psychiatrische verschijnselen (o.a. depressie en zelden zelfmoordneigingen, zonder bewijs van causaliteit) [*voir Folia maart 2024*, *Folia juni 2022* en *Folia februari 2019*].
- Conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie (frequent), visusklachten (zeldzaam).
- Benigne intracraniële hypertensie (zeldzaam).
- Bronchospasme.
- Inflammatoire darmaandoening (zeldzaam).
- Verlaging van de TSH- en T4-waarden.
- Hematologische veranderingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap: retinoïden zijn sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen t.h.v. het centrale zenuwstelsel). Retinoïden mogen niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is aan alle voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma,** met o.a. vereisten inzake zwangerschapstests en inzake anticonceptie (doeltreffende anticonceptie tenminste één maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende één maand na stoppen) [*zie Folia november 2025*]. **Retinoïden mogen niet gemanipuleerd worden, bv. in het kader van de bereiding van een magistraal preparaat, door zwangere vrouwen of vrouwen die plannen zwanger te worden.**
- **Borstvoeding: retinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.**

Interacties

- Verhoogd risico op benigne intracraniële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van tetracyclines.
- Verhoogd risico op hypervitaminose A bij gelijktijdig gebruik van vitamine A-supplementen.

Bijzondere voorzorgen

- Personen die retinoïden nemen, mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen van de behandeling.

15.5. Middelen bij traumata en veneuze aandoeningen

Plaatsbepaling

- Deze preparaten worden voorgesteld voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis, bij contusies, bij distorsies en bij bloeduitstortingen. Hun doeltreffendheid is niet bewezen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Oppervlakkige tromboflebitis.
- Contusies.
- Distorsies.
- Bloeduitstortingen.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties: o.a. op terpentijn en op plantenextracten zoals van arnica, echinacea, calendula en kamille.
- Kamfer kan bij accidentele orale inname (kinderen) aanleiding geven tot ernstige en zelfs fatale intoxicaties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

15.6. Acne

Plaatsbepaling

- *Voir Folia de décembre 2024.*
- Lokaal
  - De aanpak van acne berust op de combinatie van twee complementaire topische behandelingen.[40]

- Er zijn geen gegevens die de superioriteit van de ene behandeling ten opzichte van de andere aantonen. De keuze van de behandeling moet worden afgestemd op de voorkeuren van de patiënt.[41]
- Lokale niet-antibiotische middelen
  - Niet-antibiotische middelen zijn de basisbehandeling voor elke vorm van acne. Comedonen-acne wordt enkel met niet-antibiotische topische middelen behandeld (BAPCOC 2022).
  - Benzoylperoxide wordt 1 tot 2 maal per dag topisch aangebracht. Het zou geen bacteriële resistentie veroorzaken en heeft een comedolytisch effect. De 5%-concentratie is even doeltreffend en veroorzaakt minder irritatie dan de 10 %-concentratie.[40]
  - De vitamine A-derivaten adapaleen, tretinoïne en trifaroteen hebben een vergelijkbare werkzaamheid als benzoylperoxide, maar kunnen meer ongewenste effecten veroorzaken.[40 42]
  - Topisch gebruikt azelaïnezuur heeft naast een comedolytisch effect ook een effect tegen *Propionibacterium acnes*.[40] Het is minder doeltreffend en werkt trager (4 weken) dan de vitamine A-derivaten, maar veroorzaakt minder huidirritatie.
- Lokale antibiotische middelen
  - Bij milde tot matige papulopustuleuze acne kunnen lokale antibiotica worden toegevoegd aan een lokale niet-antibiotische behandeling.(BAPCOC 2022).
  - Niet-antibiotische middelen worden in geval van het opstarten van een antibiotische behandeling geassocieerd om resistentievorming te vermijden en het behandeleffect te verhogen.[40]
- **Lokale antimicrobiële behandeling (BAPCOC 2022):**
  - Eerste keuze: clindamycine 1% (dosering: 1 applicatie per dag, minimum 6 weken tot maximum 4 maanden). Zindaclin® is niet meer gecommercialiseerd. Een magistrale bereiding van 1,5% is mogelijk.
  - Alternatief (maar minder effectief wegens resistentievorming): erythromycine 2% (magistraal; dosering: 1 applicatie per dag, minimum 6 weken tot maximum 4 maanden).
- Combinatiepreparaten van lokale middelen tegen acne
  - De meerwaarde van lokale combinatiepreparaten (gebruiksgemak) moet afgewogen worden tegen de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing en het risico van ongewenste effecten.

- Systemisch
  - Systemische antibiotica
    - Systemische antibiotica moeten worden gecombineerd met lokale niet-antibiotische behandeling. Ze worden toegediend gedurende maximaal 12 weken om bacteriële resistentie te beperken.
    - Bij ernstige papulopustuleuze acne kan direct gestart worden met orale antibiotica.
    - **Systemische antimicrobiële behandeling (BAPCOC 2022):** bij ernstige papulopustuleuze acne (steeds gecombineerd met lokale niet-antibiotische behandeling). Eerste keuze: azithromycine (*zie 11.1.2.2.*) of doxycycline (*zie 11.1.3.*).
    - De risico-batenverhouding van minocycline is minder gunstig dan van de andere antibiotica wegens risico van hepatotoxiciteit, fototoxische reacties en risico van auto-immuunreacties (bv. lupusachtige reacties).
  - Isotretinoïne
    - Ernstige en weerstandige vormen van nodulocystische acne en andere vormen van acne die niet reageren op de klassieke behandelingen. In het geval van behandeling met isotretinoïne is associatie met lokale behandeling niet zinvol. Isotretinoïne heeft ook als indicatie een aantal zeldzame genetisch bepaalde dermatosen.[43] Het wordt gedurende korte tijd gebruikt en moet regelmatig worden beoordeeld. Anders dan bij orale retinoïden bestaat er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP) voor lokaal toegepaste retinoïden.
  - Orale anticonceptie
    - Alle anticonceptieve oestroprogestagene associaties hebben een gunstig effect op milde tot matige acne.[40] De vaste associatie van cyproteron en ethinylestradiol wordt voorgesteld bij

therapieresistente androgene acne; er is echter weinig evidentie dat deze associatie bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva, en er is meer risico op veneuze thrombo-embolie en andere ongewenste effecten (*zie 5.4.5.*).[44]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - **Doxycycline en de andere tetracyclines (*zie 11.1.3.*) zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.**
  - **Isotretinoïne (*zie 15.6.4.*) is sterk gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.**
- Borstvoeding
  - Het gebruik van doxycycline is waarschijnlijk veilig gedurende korte tijd tijdens de periode van borstvoeding.
  - **Isotretinoïne is ook gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.**

15.6.1. Benzoylperoxide

Plaatsbepaling

- *Zie 15.6.*

Ongewenste effecten

- Huidirritatie (frequent) en allergische contactdermatitis (zeldzaam), ontkleuring van textiel.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwangerschap: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. (Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.)
- Borstvoeding: benzoylperoxide kan worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

- Benzoylperoxide kan een ontkleurend effect hebben op het haar, de wenkbrauwen en gekleurd textiel. In de SKP wordt aangeraden om witte lakens te gebruiken, elk contact met kleding te vermijden en zorgvuldig de handen te wassen na het aanbrengen. Wordt de gel 's avonds aangebracht, dan moet men die laten drogen voordat men gaat slapen.

15.6.2. Lokale antibiotica

Plaatsbepaling

- *Zie 15.6.*

Ongewenste effecten

- Allergische reacties (zeldzaam, maar het risico neemt toe bij associatie met adapaleen).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwangerschap:
  - Clindamycine en erythromycine: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn

geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

- Borstvoeding: clindamycine en erythromycine kunnen worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

15.6.3. Azelaïnezuur

Plaatsbepaling

- *Zie 15.6.*
- Azelaïnezuur wordt, naast zijn toepassing in de behandeling van acne, ook soms gebruikt bij melasma, waar het de hyperpigmentatie tegengaat[45] , en bij rosacea, waar het de roodheid en de inflammatoire component zou verminderen[46] (deze indicaties worden niet vermeld in de SKP) (*zie 15.7.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acne vulgaris.

Ongewenste effecten

- Lokale reacties zoals erytheem, schilfering, jeuk en brandend gevoel, vooral de eerste weken.
- Allergische reacties (zelden).
- Fotosensibilisatie en hypopigmentatie (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwangerschap: de gegevens over gebruik van azelaïnezuur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding: azelaïnezuur mag worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

- Elk contact met de ogen, de mond en andere slijmvliezen vermijden (overvloedig spoelen in geval van accidenteel contact).
- Voorafgaand aan de behandeling de huid reinigen met water en zeep en 15 minuten laten drogen om irritatie te vermijden.
- Ontkleurend effect op de huid in combinatie met zonlicht: overdag een zonnecrème gebruiken met een hoge beschermingsfactor.

15.6.4. Lokale retinoïden

Adapaleen en trifaroteen zijn, zoals tretinoïne, retinoïd-achtige verbindingen. Tretinoïne is als specialiteit enkel beschikbaar in associatie met clindamycine (*zie 15.6.5.*); het kan ook magistraal worden voorgeschreven, bijvoorbeeld in de vorm van “Hydrofiele crème met 0,05% tretinoïne TMF”.

Plaatsbepaling

- *Zie 15.6.*

Contra-indicaties

- Ernstige, uitgebreide acne.
- Tretinoïne: ook persoonlijke of familiale antecedenten van huidkanker; rosacea; periorale dermatitis.

Ongewenste effecten

- Irritatie en droge huid, dermatitis. De crèmes zijn minder irriterend dan de alcoholische oplossingen of gels.
- Tretinoïne en trifaroteen: ook fotosensibilisatie en zelden pigmentverandering van de huid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de risico's van lokaal toegepaste retinoïden (adapaleen, tretinoïne, trifaroteen) zijn waarschijnlijk gering gezien hun zeer beperkte resorptie. Naar analogie met de systemische retinoïden worden deze retinoïden in de SKP's eveneens **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap. Voor lokaal toegepaste retinoïden bestaat er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP) (*zie Folia juni 2022*).
- Borstvoeding: het gebruik van lokale retinoïden tijdens de periode van borstvoeding wordt ook afgeraden.

Posologie

- 1 applicatie 1x/dag 's avonds voor het slapengaan, op een schone en droge huid.

Bijzondere voorzorgen

- Bij behandeling met adapaleen, tretinoïne of trifaroteen treedt verbetering pas op na twee of meer maanden; in het begin van de behandeling kunnen de acneletsels zelfs verslechteren.
- Bij blootstelling aan de zon tijdens een behandeling met adapaleen, tretinoïne of trifaroteen wordt zonbescherming aangeraden. Het gebruik van een hydraterende crème wordt bij het begin van een behandeling met trifaroteen aanbevolen.

15.6.5. Combinatiepreparaten van lokale middelen tegen acne

Plaatsbepaling, contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Deze van de afzonderlijke bestanddelen: *15.6.*, *15.6.1.*, *15.6.2.*, en *15.6.4.*

15.6.6. Isotretinoïne

Plaatsbepaling

- *Zie 15.6.*

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Hypervitaminose A; ernstige hyperlipidemie.
- Gelijktijdig gebruik van tetracyclines (risico op intracraniële hypertensie).
- Soja- of pinda-allergie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheilitis, fototoxiciteit.
- Droge huid, jeuk en broze huid.
- Verhoging van de transaminasen, leverafwijkingen, acute pancreatitis.
- Hypertriglyceridemie.
- Diffuse musculoskeletale pijn, hyperostose (zeldzaam).
- Psychiatrische verschijnselen (o.a. depressie en zelden zelfmoordneigingen, zonder bewijs van causaliteit) [*zie Folia maart 2024*, *Folia juni 2022 en Folia februari 2019*].

- Conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie (frequent); visusklachten (zeldzaam).
- Benigne intracraniële hypertensie (zeldzaam).
- Bronchospasme.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: **isotretinoïne is sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen t.h.v. het centrale zenuwstelsel). Isotretinoïne mag niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma,** met o.a. vereisten inzake zwangerschapstests en inzake anticonceptie (doeltreffende anticonceptie tenminste één maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende één maand na stoppen) [*zie Folia februari 2019* en *Folia juni 2022*]. **Isotretinoïne mag niet gemanipuleerd worden, bv. in het kader van de bereiding van een magistraal preparaat, door zwangere vrouwen of vrouwen die plannen zwanger te worden.**
- **Borstvoeding: isotretinoïne is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.**

Interacties

- Minder betrouwbaar worden van het anticonceptieve effect van de progestageen-minipil is gesuggereerd bij gebruik van isotretinoïne.
- Verhoogd risico op benigne intracraniële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van tetracyclines.
- Verhoogd risico op hypervitaminose A bij gelijktijdig gebruik van vitamine A-supplementen.

Bijzondere voorzorgen

- Serumlipiden en leverenzymen worden aanbevolen voor de behandeling, 1 maand na aanvang van de behandeling en nadien om de 3 maanden gecontroleerd worden (SKP).
- Personen die isotretinoïne nemen, mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen van de behandeling.

15.7. Rosacea

Plaatsbepaling

- Metronidazol en ivermectine hebben als indicatie in de SKP de behandeling van papulopustuleuze rosacea. Azelaïnezuur wordt *off-label* gebruikt op basis van verschillende klinische studies van goede kwaliteit (*zie 15.6.3.*). De verschillen tussen deze producten wat betreft werkzaamheid en veiligheid zijn onduidelijk.[47]
- Brimonidine, een α-sympathicomimeticum, heeft als indicatie (SKP) de lokale behandeling van erytheem ten gevolge van rosacea (erythematotelangiectatic rosacea), op basis van verschillende gecontroleerde studies.[47] Ongewenste effecten komen echter vaak voor[48] en de kostprijs is hoog [zie Folia juli 2020].
- Ook azelaïnezuur zou een effect hebben op erytheem ten gevolge van rosacea.
- In geval van matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea wordt oraal doxycycline gebruikt om de symptomen die niet reageren op een lokale behandeling, onder controle te brengen (*zie 11.1.3.*). Deze toepassing wordt als indicatie in de SKP vermeld voor de capsules met gereguleerde afgifte, en is *off-label* voor de tabletten met onmiddellijke vrijstelling. Het gebruik van doxycycline bij rosacea is gebaseerd op verschillende studies.[47 49]
- Wanneer het nemen van doxycycline of andere tetracyclines niet mogelijk is, worden op basis van beperkte gegevens soms andere systemische antibiotica gebruikt: metronidazol (*zie 11.3.3.*), azithromycine, clarithromycine, erythromycine.[47 50]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Metronidazol, ivermectine: papulopustuleuze rosacea.

- Brimonidine: erytheem ten gevolge van rosacea.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties en huidirritatie.
- Brimonidine: ook exacerbaties van rosacea (zeer vaak), verbleking van de huid (vaak), warmte-opwellingen, zelden allergie en angio-oedeem en systemische cardiovasculaire effecten (hypotensie, bradycardie, duizeligheid).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie of dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwangerschap:
  - Metronidazol: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Brimonidine en ivermectine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - **Het gebruik van tetracyclines tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is gecontra-indiceerd.** Gebruik tijdens het eerste trimester is enkel aanvaardbaar om dwingende redenen of als er geen alternatieven zijn (*zie 11.1.3.*).
- Borstvoeding:
  - Metronidazol kan worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.
  - Brimonidine en ivermectine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Doxycycline kan worden gebruikt gedurende een korte periode (d.w.z. < 3 weken).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van rosacea dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen, mond en andere slijmvliezen vermijden (grondig spoelen bij contact).
- Brimonidine: door de doses geleidelijk te verhogen, kan een verergering van de rosacea worden beperkt.
- Ivermectine:
  - Tijdens het begin van de behandeling kan de rosacea tijdelijk verergeren.
  - Bij ernstige verergering met sterke huidreacties het gebruik staken.
- Metronidazol: vermijd overmatige blootstelling aan de zon en aan kunstmatige ultravioletstralen.

Posologie

- Brimonidine en ivermectine: 1 applicatie 1x/dag.
- Metronidazol: 1 applicatie 2x/dag, 's ochtends en 's avonds.

15.8. Psoriasis

Plaatsbepaling

- *Zie Folia de mars 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019).*

- Lokale behandeling
  - Bij milde tot matige vormen van **psoriasis** *vulgaris* (plaque **psoriasis**) volstaat meestal lokale behandeling: corticosteroïden, al dan niet geassocieerd aan een vitamine D-analoog.[51] Corticosteroïden voor lokaal gebruik bij **psoriasis** worden vermeld in *15.2.*
  - Associaties van corticosteroïden en salicylzuur hebben als indicatie in de SKP de behandeling van **psoriasis** met sterke hyperkeratose.[52] Salicylzuur is ook beschikbaar als magistrale bereiding TMF (*zie 15.9.*).
  - De vitamine-D analogen (calcipotriol en tacalcitol) zijn volgens de SKP aangewezen voor de behandeling van lichte tot matige **psoriasis** *vulgaris*. Gezien de trage aanvang van hun werking, worden ze vaak gestart in combinatie met een corticosteroïd.[51] De ervaring met het gebruik bij kinderen is nog zeer beperkt.
  - Dithranol: wegens de ongewenste effecten (o.a. huidirritatie)[53] en de instabiliteit van de magistrale bereiding, lijkt de risico-batenverhouding negatief.
  - De preparaten op basis van teer hebben slechts een zeer beperkte plaats bij de behandeling van hyperkeratose van de hoofdhuid, want er is geen bewijs van de werkzaamheid van die bereidingen.
- Systemische behandeling
  - PUVA-therapie met inname van psoralenen, en in toenemende mate UVB-therapie, worden toegepast bij **psoriasis**.[54] Er bestaat geen specialiteit meer op basis van psoralenen in België, maar methoxsaleen kan uit het buitenland worden ingevoerd (*zie Inl.2.11.15.*).
  - Systemische behandeling met immunosuppressiva kan nodig zijn bij ernstige vormen die niet reageren op de andere behandelingen.
    - Klassieke immunossuppresiva zoals methotrexaat (*zie 9.2.1.*) worden gebruikt, met ciclosporine als alternatief (*zie 12.3.1.4.*).
    - Bij onvoldoende effect of intolerantie hiervoor worden TNF-remmers (*zie 12.3.2.1.*), interleukine-inhibitoren (*zie 12.3.2.2.*) of JAK-inhibitoren (*zie 12.3.2.5.1.*). gebruikt. De beschikbare gegevens laten niet toe om onder de biologische middelen een bepaalde molecule als eerste keuze aan te duiden.[55]
    - Dimethylfumaraat (*zie 12.3.2.4.4.1.*) en apremilast (*zie 12.3.2.7.3.*) kunnen ook gebruikt worden, maar hun plaats is onduidelijk gezien de nog beperkte ervaring en het gebrek aan vergelijkende gegevens over hun werkzaamheid.
  - Acitretine, een vitamine A-derivaat, wordt meestal voorbehouden voor sommige ernstige vormen, in het bijzonder palmoplantaire psoriasis en pustuleuze psoriasis.[55]
  - Psoriatische artritis wordt behandeld zoals chronische artritis (*zie 9.2.*).
  - Aangezien psoriasis een chronische aandoening is, moet het gebruik van systemische corticosteroïden worden vermeden of worden beperkt tot de laagst mogelijke dosis.[55]

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van psoriasis dezelfde als bij jongere patiënten, namelijk in eerste instantie een lokale behandeling in de meeste gevallen (zie de *rubriek "plaatsbepaling"*).
- De systemische resorptie van zeer sterk werkzame corticosteroïdpreparaten is hoger bij ouderen, met een verhoogd risico op systemische ongewenste effecten en een ongunstige risico-batenverhouding, zodat het gerechtvaardigd is om die preparaten bij ouderen niet te gebruiken. *Zie ook 15.2.*, rubriek "ouderen".
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. *Salicylzuur als watervrije emulgerende zalf 5 %* en als *hydrofobe zalf 10 %*, niet beschikbaar als specialiteiten, staan ook in het Formularium (*zie 15.9.*).

15.8.1. Vitamine D-analogen

Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van lichte tot matige vormen van psoriasis vulgaris (plaque psoriasis).

Contra-indicaties

- Hypercalciëmie en andere stoornissen van het calciummetabolisme.
- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Huidirritatie, zelden contactallergie.
- Hypercalciëmie bij hoge doses.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vitamine D-analogen: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met een risico op hypercalciëmie dient het calciumgehalte in het bloed nauwlettend te worden gecontroleerd.

15.8.2. Corticosteroïden + salicylzuur

Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronische, erythematosquameuze of hyperkeratotische psoriasis en andere erythematosquameuze dermatosen (eczeem, lichenificatie,…).

Contra-indicaties

- *Zie 15.2.*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.5.*
- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwak tot matig werkzame cortisone preparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- **Laag geboortegewicht en bijnierschorsinsufficiëntie bij de foetus en de pasgeborene, vooral bij gebruik door de moeder van hoge doses of van sterk werkzame of zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband, en bij langdurig en uitgebreid gebruik.** Indien het nodig is om een sterk werkzaam preparaat voor langdurig en uitgebreid gebruik toe te passen, is het aangeraden om tijdens de zwangerschap de groei van het ongeboren kind te controleren. Na de geboorte

wordt aangeraden om te controleren op bijnierschorsinsufficiëntie bij de baby.

- Salicylzuur: de gegevens over gebruik op kleine oppervlakken en voor korte duur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen eenduidige aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van studies of praktijkervaring). Salicylzuur mag worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

15.8.3. Corticosteroïden + vitamine D-analoog

Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van de lichte tot matige vormen van psoriasis vulgaris (plaque psoriasis).

Contra-indicaties

- Corticosteroïden
  - Niet-behandelde bacteriële, virale of mycotische huidinfecties.
  - Rosacea en periorale dermatitis.
- Vitamine D-analogen
  - Hypercalciëmie en andere stoornissen van het calciummetabolisme.
  - Kinderen jonger dan 12 jaar.
  - Ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Corticosteroïden
  - De systemische en lokale (*zie 5.5.*) ongewenste effecten hangen af van de concentratie en de werkzaamheid van het corticosteroïd (betamethasondipropionaat is een zeer sterk werkend corticosteroïd, van het vehiculum (een zalf is meestal sterker werkzaam dan een crème of een lotion), van de behandelingsduur en van de toestand van de huid, maar ook van de aard van de aandoening die men behandelt, van de lokalisatie en de uitgebreidheid van de aandoening en van de leeftijd van de patiënt (aandacht voor zuigelingen en personen boven 80 jaar).
  - Huidatrofie, striemen, telangiëctasieën, infecties, vertraagde wondheling, hypertrichose, periorale dermatitis, papulopustuleuze rosacea, verandering van pigmentatie: vooral na langdurige toepassing.
  - Allergische reacties met mogelijk kruisallergie, frequenter met esters van hydrocortison en van methylprednisolon. Bij onvoldoende antwoord moet men altijd de mogelijkheid van allergische contactdermatitis door het corticosteroïd of een excipiens overwegen (naast slechte therapietrouw, bv. door corticofobie).
  - Lokale reboundverschijnselen zijn mogelijk na plotseling stoppen van een langdurige behandeling, zeker bij gebruik van (zeer) sterk werkzame preparaten. Dit kan leiden tot corticosteroïdafhankelijkheid. Afbouwen door middel van verminderen van de applicatiefrequentie of eventueel overschakelen op een minder sterk werkzaam preparaat kan in dat geval aangewezen zijn.
- Vitamine D-analogen
  - Huidirritatie, zelden contactallergie.
  - Hypercalciëmie bij hoge doses.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.5.*
- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.

- Zwak tot matig werkzame corticosteroïdpreparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- **Laag geboortegewicht en bijnierschorsinsufficiëntie bij de foetus en de pasgeborene, vooral bij gebruik door de moeder van hoge doses of van sterk werkzame of zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband, en bij langdurig en uitgebreid gebruik.** Indien het nodig is om een sterk werkzaam preparaat voor langdurig en uitgebreid gebruik toe te passen, is het aangeraden om tijdens de zwangerschap de groei van het ongeboren kind te controleren. Na de geboorte wordt aangeraden om te controleren op bijnierschorsinsufficiëntie bij de baby.
- Vitamine D-analogen: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Corticosteroïden
  - Resorptie van corticosteroïden is vooral belangrijk ter hoogte van het aangezicht, de huidplooien en de geslachtsorganen, bij beschadigde huid en onder occlusief verband. Om de systemische ongewenste effecten te beperken, moet men rekening houden met deze factoren. Ook de leeftijd van de patiënt is belangrijk; zo is er bijvoorbeeld een hogere resorptie bij kinderen en ouderen.
  - Vanwege de dunne huid en meer kans op huidatrofie is er bij ouderen een hogere resorptie door de huid. Bijnierschorssuppressie kan sneller optreden, vooral na langdurige behandeling, behandeling van grote oppervlakken en met een sterker corticosteroïd. Het is dus goed om de behandeling geleidelijker af te bouwen.
  - Na toepassing de handen wassen om onbedoeld contact met het aangezicht te vermijden (risico van periorale dermatitis).
  - Corticosteroïden kunnen het uitzicht van huidaandoeningen wijzigen en daardoor de diagnose bemoeilijken.
  - Het is best om een uur tijd te laten tussen het gebruik van een corticosteroïd en dat van een ander emolliens of corticosteroïd (geen gecontroleerde studie).
- Vitamine D-analogen
  - Bij patiënten met een risico op hypercalciëmie dient het calciumgehalte in het bloed nauwlettend te worden gecontroleerd.

15.8.4. Acitretine

Acitretine is een synthetisch derivaat van vitamine A dat langs orale weg wordt toegediend.

Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige dermatosen met hyper- of dyskeratose zoals psoriasis pustulosa, palmoplantaire psoriasis, sommige vormen van ichtyosis en ziekte van Darier, die niet reageren op de topische behandeling (al dan niet in combinatie met PUVA-therapie).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Hypervitaminose A, ernstige hyperlipidemie.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheilitis, ingegroeide nagel, pyogene granulomen,

fototoxiciteit, conjunctivitis en droge ogen (met intolerantie voor contactlenzen).
- Leveraantasting.
- Hypertriglyceridemie.
- Benigne intracraniële hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Acitretine is sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen t.h.v. het centrale zenuwstelsel). Acitretine mag niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma,** met o.a. vereisten inzake zwangerschapstests en inzake anticonceptie (doeltreffende anticonceptie tenminste één maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende drie jaar na stoppen) [*zie Folia februari 2019*]. **Acitretine mag niet gemanipuleerd worden, bv. in het kader van de bereiding van een magistraal preparaat, door zwangere vrouwen of vrouwen die plannen zwanger te worden.**
- **Acitretine is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.**

Interacties

- Minder betrouwbaar worden van het anticonceptieve effect van de progestageen-minipil is gesuggereerd.
- Verhoogd risico op benigne intracraniële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van tetracyclines.
- Verhoogd risico op hypervitaminose A bij gelijktijdig gebruik van vitamine A-supplementen.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van levertesten en lipiden, vooral bij gebruik van hoge doses.
- Personen die acitretine nemen, mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende drie jaar na stoppen van de behandeling.

15.8.5. Psoralenen

De specialiteit op basis van methoxsaleen (Mopsoralen®) is in België uit de markt genomen. Methoxsaleen kan ingevoerd worden uit Frankrijk of Duitsland.

Plaatsbepaling

- *Zie 15.8.*
- Deze preparaten zijn bestemd voor PUVA-therapie (**P**soraleeninname + **U**ltra**V**iolet **A**-bestraling).[56]
- Toepassen van deze producten om te bruinen is niet verantwoord.

Contra-indicaties

- **Borstvoeding.**
- Kinderen jonger dan 16 jaar.
- Fotosensitieve huidziekten (bv. *lupus erythematodes disseminatus)*.
- Melanoom, basocellulair of spinocellulair carcinoom, of antecedenten ervan.
- Aandoeningen van de voorste oogkamer (bv. cataract, glaucoom, afakie).

Ongewenste effecten

- Pruritus, verbranding, hyperpigmentatie en acute of chronische fototoxiciteit.
- Hematologische afwijkingen, immunologische problemen, pemphigus en *lupus erythematodes disseminatus*: zeldzaam.
- Cataract.
- Verhoogd risico van maligne melanoom en andere huidkankers bij langdurige PUVA-therapie is gesuggereerd op basis van observationele studies.

Zwangerschap en borstvoeding

- Uit voorzorg wordt het gebruik van PUVA en psoralenen tijdens de zwangerschap afgeraden.
- **Borstvoeding is gecontra-indiceerd (fototoxiciteit bij het kind).**

Bijzondere voorzorgen

- Psoralenen veroorzaken een overgevoeligheid voor zonlicht, dus na de PUVA-behandeling is het nodig om de huid en de ogen te beschermen gedurende verschillende uren.

Toediening en posologie

- Voor PUVA-behandeling van psoriasis wordt methoxsaleen ingenomen 2 uur vóór blootstellen aan UVA-licht.

15.9. Keratolytica

Plaatsbepaling

- De hieronder vermelde specialiteiten hebben als indicatie in de SKP de behandeling van wratten. De meeste wratten verdwijnen spontaan.[57]
- Soms worden hoger gedoseerde magistrale bereidingen gebruikt (“Salicylzuur hydrofobe zalf TMF”).
- Salicylzuur wordt in magistrale bereiding ook gebruikt, zonder klinische studies, bij hyperkeratotische letsels[58] en bij hyperkeratotische vormen van psoriasis en eczeem van de hoofdhuid, volgens het TMF, als “Salicylzuur hydrofobe zalf TMF”, “Salicylzuur watervrije emulgerende zalf TMF” of “Salicylzuur viskeuze oplossing TMF”.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van wratten.

Ongewenste effecten

- Salicylzuur: irritatie bij langdurige toepassing. De omliggende huid beschermen.

Interacties

- Farmacologische inactivatie bij associëren van salicylzuur met zinkoxide.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Salicylzuur wordt voor 9-25 % via de huid geresorbeerd. Toepassing op kleine gebieden is waarschijnlijk veilig.
- Zwangerschap: de gegevens over gebruik van salicylzuur op kleine oppervlakken en voor korte duur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen eenduidige aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van studies of praktijkervaring).
- Borstvoeding: salicylzuur mag worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen en slijmvliezen vermijden;
- Niet aanbrengen op beschadigde of geïnfecteerde huid;
- Voorzichtigheid is geboden bij langdurige toepassing op grote huidoppervlakten bij diabetes en/of perifere vaatstoornissen.

Posologie

- 1 tot 2x/dag

Toediening

- Laat het drogen zodat er een film gevormd wordt;
- Het vorige vliesje steeds verwijderen;
- De gezonde huid rond de wrat of het eksteroog kan beschermd worden door uitstrijken van een laagje vaseline;
- De behandeling duurt tot de wrat verdwenen is.

15.10. Enzymen

Collagenase is niet meer gecommercialiseerd sinds oktober 2026.

Plaatsbepaling

- De doeltreffendheid van collagenasen bij de resorptie van oedeem en hematomen is niet bewezen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Collagenase: verwijderen van necrotisch weefsel op wonden, ulcera, enz.
- Proteolytische enzymen (bromelaïne): verwijderen van dood weefsel bij ernstige brandwonden.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties.
- Lokale irritatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze producten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Volgens de SKP kunnen deze producten veilig worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Interacties

- Niet gelijktijdig gebruiken met antiseptica, detergenten of zepen, aangezien deze de activiteit van de enzymen kunnen verminderen.

Bijzondere voorzorgen

- De zalf of gel mag niet in contact komen met de intacte huid. Bescherm indien nodig de wondranden met een filmverband, hydrocolloïd of een beschermende zalf (vaseline, zinkoxide).
- Enzympreparaten zijn gevoelig voor warmte.

15.11. Beschermende middelen

Plaatsbepaling

- Deze preparaten worden, zonder relevante klinische studies, gebruikt om de huid te beschermen tegen irritatie.
- Een snellere genezing van wonden is niet bewezen.

Ongewenste effecten

- Allergische contactdermatitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij langdurig gebruik en/of gebruik op grote oppervlakten, brandwonden en ontstoken of beschadigde huid, kan de te verwachten systemische concentratie toenemen.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Volgens de SKP kunnen deze producten worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, maar mogen ze niet worden aangebracht op de tepels of op de borsten.

15.12. Immunomodulatoren

- Imiquimod stimuleert de vorming van α-interferon en andere cytokines.
- Ruxolitinib is een JAK-remmer en heeft als indicaties (SKP) de lokale behandeling van vitiligo en matige atopische dermatitis.
- Tacrolimus (dat ook langs algemene weg toegediend wordt, *zie 12.3.1.4.2.*) en pimecrolimus hebben anti-inflammatoire eigenschappen en inhiberen de vrijstelling van mediatoren zoals calcineurine.
- De interleukine-inhibitor dupilumab heeft als indicatie (SKP) atopische dermatitis, prurigo nodularis en chronische spontane urticaria. Dupilumab wordt besproken in *12.3.2.2.2.*.
- De interleukine-inhibitor tralokinumab heeft als indicatie (SKP) atopische dermatitis. Tralokinumab wordt besproken in *12.3.2.2.6.*.
- De interleukine-inhibitor nemolizlumab heeft als indicatie (SKP) atopische dermatitis, prurigo nodularis. Nemolizumab wordt besproken in *12.3.2.2.9.*.
- De Janus kinase (JAK) proteïnekinase-inhibitoren abrocitinib, baricitinib en upadacitinib hebben als indicatie (SKP) atopische dermatitis. Baricitinib en ritlecitinib hebben als indicatie alopecia areata. Ze worden besproken in *12.3.2.5.1.*.
- Omalizumab heeft als indicatie (SKP) bepaalde vormen van urticaria. Omalizumab wordt besproken in *12.4.3.*.

Plaatsbepaling

- Imiquimod heeft als indicatie in de SKP condylomata accuminata als alternatief voor of aanvulling op cryotherapie[59] , actinische keratose (als alternatief voor fluorouracil of cryotherapie)[60] en kleine, oppervlakkige basaalcelcarcinomen (wanneer de patiënt geen heelkunde wenst of heelkunde onmogelijk is)[61] .
- Ruxolitinib is een Januskinase-inhibitor met als indicatie in de SKP de lokale behandeling van vitiligo ter hoogte van het gezicht bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.[62] Gegevens uit klinische studies tonen een toename van de repigmentatie met ruxolitinib ten opzichte van placebo [*zie Folia september 2025*]. Ruxolitinib heeft ook als indicatie matige atopische dermatitis bij volwassenen bij wie topische corticosteroïden en topische calcineurineremmers onvoldoende effect hebben of ongeschikt zijn.
- Pimecrolimus en tacrolimus worden, op basis van gegevens die niet erg overtuigend zijn, gebruikt bij vitiligo[63] en bij psoriasis in de huidplooien[54] (indicatie niet vermeld in SKP). Ze hebben niet de dermatologische ongewenste effecten van de lokale corticosteroïden zoals huidatrofie of periorale dermatitis, maar er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico van huidinfecties (o.a. herpes, impetigo, folliculitis), het mogelijke risico van huidkankers en lymfomen, en met hun kostprijs.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Imiquimod: externe genitale en perianale wratten (*condylomata acuminata*), actinische keratosen en kleine oppervlakkige basaalcelcarcinomen bij de volwassene.

- Ruxolitinib: nonsegmentale vitiligo waarbij het gelaat is aangedaan vanaf 12 jaar en matige atopische dermatitis bij volwassenen.
- Tacrolimus aan 0,03% en pimecrolimus: atopische dermatitis vanaf de leeftijd van 2 jaar.
- Tacrolimus aan 0,1%: atopische dermatitis vanaf de leeftijd van 16 jaar.

Contra-indicaties

- Infectie ter hoogte van de applicatieplaats.
- Immuundeficiëntie en behandelingen die het immuunsysteem onderdrukken.
- Ruxolitinib: **zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Imiquimod, pimecrolimus en tacrolimus: huidirritatie, vooral bij de start van de behandeling (vaak tot zeer vaak); tintelingen direct na aanbrengen.
- Verhoogd risico op het ontwikkelen van huidinfecties (o.a. folliculitis, herpesinfecties).
- Imiquimod: ook systemische ongewenste effecten zoals vermoeidheid, koorts, myalgie.
- Tacrolimus en pimecrolimus:
  - Bij applicatie ter hoogte van het aangezicht: flushing en erytheem bij inname van alcohol (zeer zelden met pimecrolimus).
  - Risico van huidkanker en huidlymfomen (zelden).
- Ruxolitinib: acne op de toedieningsplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Imiquimod, pimecrolimus en tacrolimus: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er zijn ook weinig gegevens over de borstvoeding, maar deze preparaten zijn waarschijnlijk veilig tijdens de periode van borstvoeding.
- Ruxolitinib: **gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.** Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 4 weken na de behandeling.

Bijzondere voorzorgen

- Imiquimod, pimecrolimus en tacrolimus: tijdens de behandeling moet de huid beschermd worden tegen zon en UV-licht.
- Ruxolitinib: was de behandelde huid ten minste 2 uur na het aanbrengen van ruxolitinib-crème niet.

15.13. Diverse middelen in de dermatologie

Plaatsbepaling

- Het droog extract van *Camellia sinensis* is geïndiceerd (SKP) bij de behandeling van condylomata acuminata. De werkzaamheid is bewezen in enkele gecontroleerde studies. Bij gebrek aan rechtstreekse vergelijking is het niet mogelijk om te bepalen of de risico-batenanalyse van het extract gunstiger is dan die van de andere behandelingen die bij deze indicatie worden gebruikt. De applicatie kan lokale reacties uitlokken.[64] Het mag niet gebruikt worden bij leverfunctiestoornissen of bij onderdrukte immuniteit.[65] Het product kan het rubber van condooms en pessaria aantasten.
- Capsaïcine in hoge concentraties heeft als indicatie in de SKP neuropathische pijn van niet-diabetische oorsprong.[66] Ongewenste effecten zijn roodheid en brandende of stekende pijn ter hoogte van de applicatieplaats.

- Chloormethine is een bifunctioneel alkylerend middel uit de groep van stikstofmosterdanalogen. Het heeft als indicatie in de SKP de topische behandeling van cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides.[67]
- Eflornithine wordt voorgesteld voor de behandeling van hirsutisme in het gelaat bij de vrouw. Huidreacties (vooral irritatie) zijn frequent.[68]
- Finasteride voor aanwending op de huid gebruik heeft als indicatie in de SKP de behandeling van androgenetische alopecia bij mannen. Cutaan finasteride heeft, net als de orale vorm, een beperkte werkzaamheid. Finasteride kan ongewenste effecten veroorzaken, waaronder een risico op zelfdodingsgedachten [*zie Folia februari 2023* en *Folia juni 2025*].
- Fluorouracil heeft als indicatie in de SKP de behandeling van actinische keratosen[60] , van de ziekte van Bowen[69] en soms van *condylomata acuminata*.[70] De applicatie veroorzaakt irritatie en huiderosie. Doorheen een geïrriteerde huid kan resorptie optreden. Allergische contactdermatitis is mogelijk.
- 5-aminolevulinederivaten hebben als indicatie in de SKP de behandeling van bepaalde actinische keratosen, in associatie met lichtbestraling. De gegevens suggereren dat deze associatie zeer doeltreffend is voor de behandeling van actinische keratosen.[60] Ze wordt ook gebruikt voor de behandeling van bepaalde basaalcelcarcinomen (fotodynamische therapie, PDT)[71] ; lokale fototoxiciteit is frequent, en allergische contactdermatitis is mogelijk.[71]
- Glycopyrronium wordt voorgesteld voor de lokale behandeling van ernstige primaire axillaire hyperhidrose bij volwassenen. Het kan anticholinerge ongewenste effecten geven [*zie Folia mei 2024*].
- Minoxidil voor lokale toepassing wordt volgens de SKP voorgesteld voor de behandeling van *alopecia androgenetica*, op basis van beperkte gegevens. Allergische contactdermatitis is mogelijk.[72] Systemische ongewenste effecten zoals hypotensie en tachycardie werden gerapporteerd. Magistrale bereidingen op basis van minoxidil blijven niet lang stabiel.
- Tirbanibuline heeft als indicatie in de SKP de behandeling van actinische keratose in het gezicht of op de hoofdhuidu.[60] Voorbijgaande lokale reacties komen vaak voor.[73]

Contra-indicaties

- Finasteride: **contact met vrouwen die zwanger (kunnen) zijn.**
- Glycopyrronium: *zie Inl.6.2.3.*.
- Methylaminolevulinaat: bepaalde types basaalcelcarcinoom; overgevoeligheid voor pinda of soja.
- Minoxidil: feochromocytoom.
- **Fluorouracil: zwangerschap.**

Ongewenste effecten

- Finasteride: pruritus en erytheem op de hoofdhuid; systemische ongewenste effecten zijn mogelijk (seksuele stoornissen, suïcidale ideaties, depressieve stoornissen en angst).
- Glycopyrronium: anticholinerge ongewenste effecten (*zie Inl.6.2.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- **Finasteride gebruik is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap van de partner. Vrouwen die mogelijk zwanger zijn mogen niet in contact komen met het product.**
- **Fluorouracil is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding omdat dit preparaat op grond van zijn werkingsmechanisme als teratogeen wordt beschouwd. De resorptie van dit middel op intacte huid is 10 %, maar verhoogt aanzienlijk bij toepassing op beschadigde huid.**
- *Camellia sinensis*, capsaïcine, chloormethine, deoxycholzuur, eflornithine, methylaminolevulinaat, minoxidil en tirbanibuline: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten van *Camellia sinensis*, capsaïcine, deoxycholzuur, eflornithine, methylaminovulinaat en minoxidil tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Contact met ogen, mucosa, beschadigde huid en open wonden vermijden.
- Finasteride:
  - De arts raadplegen bij psychiatrische symptomen (depressieve stemming, depressie, zelfdodingsgedachten);
  - elke verandering van het borstweefsel, zoals knobbels, pijn, gynaecomastie of tepelafscheiding snel melden;
  - finasteride enkel aanbrengen op gezonde hoofdhuid en niet gelijktijdig met andere middelen op de hoofdhuid gebruiken;
  - kinderen en jongeren onder de 18 jaar en zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen niet in contact komen met lokaal aangebracht finasteride.
- Capsaïcine: accidentele blootstelling aan capsaïcine kan irritatie veroorzaken van de ogen, de slijmvliezen, de luchtwegen en de huid, bij patiënten en zorgverleners. De verbanden moeten worden aangebracht door een professionele zorgverlener onder medisch toezicht, met nitril handschoenen. Contact met de ogen, neus en mond moet worden vermeden, een veiligheidsbril en masker worden aanbevolen bij het aanbrengen en verwijderen van het verband. Het knippen (niet scheren) van het haar in het betreffende gebied zorgt voor een betere hechting.
- Minoxidil: zorgvuldig de handen wassen voor en na gebruik [*zie Folia september 2024*].

15.14. Actieve verbandmiddelen

Hier worden enkel de actieve verbandmiddelen vermeld waarvoor het RIZIV een tegemoetkoming voorziet. Patiënten hebben recht op een terugbetaling als ze last hebben van chronische wonden (wonden die na 6 weken behandeling onvoldoende geheeld zijn) en van minstens één aandoening die vermeld staat op de lijst van het RIZIV (zie *https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/Paginas/terugbetaling-actieve-verbandmiddelen-chronische-wonden.aspx*).
Steriele klassieke en absorberende gaaskompressen, bepaalde types niet-adherente kompressen en windsels worden door het RIZIV terugbetaald als magistrale bereiding (zie *www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijst_magistrale_bereidingen_hoofdstukVI.pdf*).

Plaatsbepaling

- Het doel van de toepassing van actieve verbandmiddelen is het creëren van een optimaal wondmilieu voor een vluggere wondgenezing. Geen enkele van de bestaande verbandmiddelen combineert alle gewenste eigenschappen op een optimale manier, waardoor meestal verschillende verbandmiddelen aangewezen zijn in verschillende stadia van de wondheling.
- De plaats van deze actieve verbandmiddelen is dikwijls niet duidelijk: er is een tekort aan correct opgezette klinische studies ten opzichte van klassieke verbandmiddelen en vooral ten opzichte van elkaar.[74]
- De meeste actieve verbandmiddelen zijn als medisch hulpmiddel geregistreerd, niet als geneesmiddel.
- Actieve verbandmiddelen zijn duur. Ze bieden echter wel als mogelijke voordelen voor de patiënt minder pijn bij het aanbrengen en verwijderen, weinig allergische reacties en de mogelijkheid van verbandwissels door de patiënt zelf. Voor de zorgverstrekker hebben ze als voordeel o.a. minder verbandwissels, gebruiksgemak, verschillende beschikbare afmetingen en vormen en een betere beoordeling van het wondbed en de wondomgeving.
- De actieve verbandmiddelen worden hier onderverdeeld volgens hun algemene kenmerken en bestanddelen.
- Bij veneuze ulcera is voor de genezing correct toegepaste compressietherapie belangrijker dan het gebruikte type verband.[75] Bij doorligwonden is voor de genezing een correcte drukontlasting belangrijker dan het gebruikte type verband.[74]
- Het onder controle brengen van de infectie is meestal primordiaal t.o.v. de aanpak van de andere

storende factoren. Systemische antibiotica kunnen nodig zijn.[74]

- Naast de mogelijkheid van infecties is het belangrijk dat de zorgverlener ook aandacht besteedt aan de andere onderliggende factoren die de wondheling compromitteren zoals diabetes of doorbloedingsstoornissen.[76]
- Bij sommige verbanden werd zilver toegevoegd omwille van zijn anti-infectieuze eigenschappen; er is echter geen evidentie dat de toevoeging[77] van zilver de wondgenezing bevordert.
- De indeling van wonden op basis van de kleur (rood, geel, zwart) laat niet toe de ernst of diepte van de wonde noch de mate van exsudatie correct in te schatten, en is daarom verlaten.
- Voor de indicaties van de actieve verbandmiddelen wordt in de praktijk gebruik gemaakt van het wondobservatie-instrument TIME, dat op basis van 4 criteria de wonde beoordeelt en het wondbeleid helpt bepalen.
  - T: *Tissue viability*: is het wondbed rood granulerend of bevat het (geel of zwart) necrotisch weefsel?
  - I: *Infection/Inflammation*: zijn er tekenen van lokale of systemische infectie met de wonde als focus?
  - M: *Moisture imbalance*: produceert de wonde te weinig of juist overmatig exsudaat? De wonde wordt beschreven als droog (geen exsudaat), vochtig (weinig exsudaat) of nat (matig tot veel exsudaat).
  - E: *Edge of the wound*: zijn de wondranden teruggetrokken, ondermijnd, opstaand en/of verweekt en sluit de epidermis zich over het granulerende weefsel?
- Necrotische wonden moeten chirurgisch of enzymatisch (*zie 15.10.*) gedebrideerd worden; debrideren door verweking (autolyse) (bv hydrogels) of osmotische werking (bv honing) is ook mogelijk.[74]

Ongewenste effecten

- Allergische reacties (vooral voor de kleeflaag van sommige verbanden).

Bijzondere voorzorgen

- Bij niet-geïnfecteerde wonden volstaat het de wonde te reinigen met fysiologische oplossing (NaCl 0,9%) of drinkbaar leidingwater. Zuurstofwater en chloorderivaten zijn zeker te vermijden omwille van hun snelle inactivering en toxiciteit voor de gezonde huidcellen. Wanneer toch geopteerd wordt voor wondontsmetting wordt aanbevolen geen zilverhoudende verbandmiddelen te gebruiken (zeker niet in combinatie met povidon-jood).
- Het aanleggen van een secundair verband kan nodig blijven, aangezien niet alle actieve verbandmiddelen een kleefzijde of -boord hebben.
- Actieve verbandmiddelen met een kleefzijde of kleefboord zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met allergie voor kleefstoffen of bij wonden met een brede ontstoken rand (met uitzondering van de verbanden die kleven op basis van een siliconenlaag).
- De nood aan verbandwissel wordt, afhankelijk van het type verband, visueel aangegeven door een wijziging van de textuur of een verkleuring van het verbandmiddel.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van chronische wonden dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "plaatsbepaling"*).
- Naast de lokale wondzorg is het minstens even belangrijk om de onderliggende factoren te behandelen: ondervoeding, immobilisatie met lokale compressie, veneuze of arteriële insufficiëntie, neuropathie, enz.
- Preventieve maatregelen en regelmatige inspectie van de risicogebieden voor het optreden van decubitus zijn uitermate belangrijk bij risicopatiënten.
- Bij roodheid die niet verdwijnt door druk, moeten preventieve maatregelen worden overwogen (verandering van houding en een aangepaste matras).
- Bepaalde niet-medicamenteuze preventieve maatregelen werden klinisch beoordeeld (vooral "air-fluidised" bedden en zwevende hielen), maar zijn niet opgenomen in het Repertorium.

15.14.1. Alginaatverbanden

Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Alginaatverbanden bevatten natrium- of calciumalginaten die in contact met natriumzouten uit het wondvocht, een gel vormen waarin exsudaat en mogelijk ook bacteriën worden gecapteerd. Ze hebben een licht hemostatisch vermogen, een groot absorptievermogen en zijn gas-doorlaatbaar.
- Het verband moet op maat van de wonde geknipt worden en mag de wondranden niet overlappen. Deze verbanden kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven, tot maximaal een week. Bij belangrijke contaminatie of snelle verzadiging moeten ze echter dagelijks verwisseld worden. Een verzadigd alginaat breekt makkelijk en is hierdoor soms moeilijk te verwijderen bij reiniging. In geval van ondermijning en/of tunneling en bij snelle verzadiging of contaminatie is een alginaatverband bijgevolg niet de beste keuze.[78]
- Ook de alginaatgel moet meestal dagelijks ververst worden.
- Er zijn beperkte gegevens dat honing wondgenezing kan bevorderen maar er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver of honing aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert. Volgens beperkt bewijs zouden verbanden met honing antimicrobiële eigenschappen hebben.[74 78]

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: natte wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze wondverbanden.

Contra-indicaties

- Droge wonde.
- Derdegraadsbrandwonden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*

15.14.2. Hydrocolloïdverbanden

Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Hydrocolloïdverbanden zijn opgebouwd uit een hydrofoob polymeer waarin hydrofiele partikels (gelatine, pectine of carboxymethylcellulose) gedispergeerd zijn. In contact met wondvocht vormen deze partikels een gel waarin exsudaat wordt gecapteerd. De gel houdt het wondoppervlak vochtig.
- Hydrocolloïdverbanden hebben een beperkt absorptievermogen en zijn aan de buitenzijde bedekt met een luchtdoorlaatbare, maar vocht- en kiemdichte polyurethaanlaag.
- Ze moeten meerdere dagen ter plaatse blijven om een optimaal effect te bekomen.[79]

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van dit wondverband.

Contra-indicaties

- Natte wonde.
- Verweekte wondranden.
- Geïnfecteerde wonden.

Ongewenste effecten

- *Zie 15.14.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*
- Sommige verbanden bevatten colofoniumderivaten met kans op allergische contactdermatitis.

15.14.3. Hydrovezelverbanden (Hydrofiber)

Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Hydrovezelverbanden vormen na contact met wondvocht een gel, wat ervoor zorgt dat een optimaal vochtig wondmilieu wordt gecreëerd. Ze hebben een groot absorptievermogen, en kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven.
- Dit verband mag de wondranden overlappen.
- Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.[79]

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: vochtige tot natte wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze wondverbanden. Ze kunnen ook gebruikt worden bij ondermijning van de wondranden.

Contra-indicaties

- Droge wonde.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*

15.14.4. Hydrogels

Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Hydrogels bevatten hydrofiele polymeren die water vasthouden en vrijgeven. Hierdoor kunnen droge en fibrineuze wonden gehydrateerd worden en is debridement van necrotisch weefsel door verweking mogelijk.
- Hydrogels hebben een beperkt absorptievermogen en hun afkoelend effect werkt pijnstillend.
- Sommige plaatvormige hydrogels bevatten aan de buitenzijde een luchtdoorlaatbare maar vocht- en kiemdichte polyurethaanlaag.
- Hydrogels mogen meerdere dagen ter plaatse blijven, tenzij bij majeure contaminatie.
- Er zijn beperkte gegevens dat honing wondgenezing kan bevorderen maar er is geen evidentie dat de toevoeging van honing aan hydrogels de wondgenezing extra bevordert.[74]

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: uitgebreide of adherente necrose die men wenst te verweken of om een beschermende gellaag te creëren.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze verbandmiddelen.

Contra-indicaties

- Natte wonde.
- Geïnfecteerde wonden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*
- Het kan nodig zijn om de (tere) wondranden te beschermen om verweking en irritatie door de hydrogel tegen te gaan. Dit kan met een beschermend kompres waarin een opening gesneden wordt, met een filmverband, hydrocolloïd of een beschermende zalf (vaseline, zinkoxide).

15.14.5. Schuimverbanden

Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Schuimverbanden zijn opgebouwd uit een opencellig schuimkussen (meestal polyurethaan) dat wondvocht, weefselresten, etter en necrotisch weefsel kan absorberen.
- Schuimverbanden zijn aan de buitenzijde bedekt met een luchtdoorlaatbare, maar vocht- en kiemdichte polyurethaanlaag.
- Deze verbanden kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven, afhankelijk van de hoeveelheid exsudaat en de contaminatie van de wonde en haar omgeving.
- Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.[79]

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van dit wondverband.

Contra-indicaties

- Sterk geïnfecteerde wonden.
- Te droge of te vochtige wonde.

Ongewenste effecten

- *Zie 15.14.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*

15.14.6. Interface verbanden

Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*

- Interface verbanden zijn verbanden bestaande uit een niet-adherente contactlaag die meerdere dagen ter plaatse kunnen blijven. Door de open, netvormige structuur zijn deze verbanden doorlaatbaar voor wondvocht. Meestal moet boven de interface ook een absorberend verband worden aangebracht dat bij verzadiging frequenter moet vervangen worden dan het interface verband.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Pijnlijke chronische wonden waarbij inkleving van het verband moet worden voorkomen.
- Na huidtransplantatie (op donor site en getransplanteerde zone).
- *Skin tears*, epidermolysis bullosa.

Contra-indicaties

- Geïnfecteerde wonden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 15.14.*

15.14.7. Koolstofverbanden

Plaatsbepaling

- *Zie 15.14.*
- Koolstofverbanden bevatten een laag geactiveerde kool die Gram-negatieve bacteriën bindt en de geuren elimineert. Deze verbanden bevatten ook een absorberende laag, en laten gasuitwisseling toe. Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.[79]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Alle soorten wonden met een onwelriekende geur (bv. oncologische ulcera).

15.14.8. Honingverbanden

Plaatsbepaling

- Er zijn beperkte gegevens dat honing wondgenezing kan bevorderen maar er is geen evidentie dat de toevoeging van honing aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert. Volgens beperkt bewijs zouden verbanden met honing antimicrobiële eigenschappen hebben.[74 78]

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: aanwezigheid van necrose of fibrine.
- I: risico op infectie of geïnfecteerde wonde.
- M: vochtige tot natte wonde.
- E: honing kan overvloedig exsudaat absorberen, zodat verweking van de wondranden wordt ver-meden. Honing kan ook worden aangebracht op de losgekomen wondranden.

Referentielijst

1. **Mulder W.M. ; Meinardi M.M. ; Bruynzeel D.P**, *Huidreacties door geneesmiddelen*, https://www.ntvg.nl/artikelen/huidreacties-door-geneesmiddelen (geraadpleegd op 2026-09-29)
2. **BMJ Best Practice**, *Common cutaneous drug reactions> Summary* (geraadpleegd op 2026-09-29)
3. **Prescrire Redaction**, *Plaie cutanée superficielle récente*, La Revue Prescrire, 2021
4. **Armstrong David G. ; Bohn Gregory ; Glat Paul ; Kavros Steven J. ; Robert Kirsner ; Snyder R. ; Tettelbach William**, *Expert Recommendations for the Use of Hypochlorous Solution: Science and Clinical Application*, Ostomy Wound Management, 2015, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28692424/

5. **EduWond**, *Reinigen en ontsmetten in de wondzorg*, EduWond, 2024
6. **Dumville Jo C ; McFarlane Emma ; Edwards Peggy ; Lipp Allyson ; Holmes Alexandra ; Liu Zhenmi**, *Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery.*, Cochrane Database Syst Rev, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897764
7. **Dynamed**, *Topical Treatment and Dressing of Burns>Silver-Based Antimicrobial Agents and Dressings*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/topical-treatment-and-dressing-of-burns#GUID-05A5D6E1-71B8-4BCB-8C6F-575E3FE85F87 (geraadpleegd op 2024-06-14)
8. **Dynamed**, *Tinea Pedis>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/tinea-pedis#GUID-AE85928E-2E79-4C99-996D-E52423BD5B8C (geraadpleegd op 2026-09-29)
9. **BMJ Best Practice**, *Dermatophyte infections>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/management-approach (geraadpleegd op 2026-09-29)
10. **Dynamed**, *Intertriginous Disorders - Approach to the Patient>Management by Cause>Fungal Infections*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/intertriginous-disorders-approach-to-the-patient#TOPIC_A22_NCX_BRB (geraadpleegd op 2024-06-14)
11. **Bons S.C.S. ; Bouma M. ; Draijer L. W. ; Koning S. ; Mulder L. ; Warnier MJ. ; Wichers I. M.**, *NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties* (geraadpleegd op 2026-09-29)
12. **BMJ Best Practice**, *Pityriasis versicolor>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/861/management-approach (geraadpleegd op 2026-09-29)
13. **BAPCOC**, *BAPCOC guide de traitement anti-infectieux*, https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/content/bapcoc_guide_traitement_antiinfectieux_2022.pdf (geraadpleegd op 2023-11-01)
14. **Van Baalen J. ; Claassen N. ; Greving J. ; Et al.**, *NHG-Standaard Dermatomycosen*, NHG, 2022
15. **Draijer L. W. ; Folmer H.**, *Luierdermatitis*, NHG- richtlijnen, 12, https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/luierdermatitis
16. **Dynamed**, *Dermatophyte infections>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2026-09-29)
17. **BMJ Best Practice**, *Herpes simplex virus infection>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/53/management-approach (geraadpleegd op 2026-10-07)
18. **Cernik Christina ; Gallina Kelly ; Brodell Robert T**, *The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review.*, Arch Intern Med, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541820
19. **Prescrire Redaction**, *Herpès labial chez un adulte*, La Revue Prescrire, 2024
20. **BMJ Best Practice**, *Pediculosis capitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/677/management-approach (geraadpleegd op 2026-10-07)
21. **Prescrire Redaction**, *Antipoux à base d'insecticides : obsolètes*, La Revue Prescrire, 2019
22. **AVIQ**, *La gale commune*, AVIQ, 2023
23. **BMJ Best Practice**, *Scabies>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/124/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
24. **Dynamed**, *Scabies>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/scabies#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-06-18)
25. **BMJ Best Practice**, *Lichen planus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/624/treatment-algorithm?q=Lichen%20planus&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-18)
26. **BMJ Best Practice**, *Psoriasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/74/treatment-algorithm?q=Psoriasis&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-18)
27. **BMJ Best Practice**, *Systemic lupus erythematosus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/103/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-18)
28. **BMJ Best practice**, *Cutaneous T-cell lymphoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1025/treatment-algorithm?q=Cutaneous%20T-cell%20lymphoma&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-18)
29. **Dynamed**, *Topical Corticosteroids>Overview and Recommendations>Background*, https://www-dynamed-

com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-corticosteroids (geraadpleegd op 2024-06-18)
30. **Lax S. J. ; Harvey J. ; Axon E. ; Howells L. ; Santer M. ; Ridd M. J. ; Lawton S. ; Langan S. ; Roberts A. ; Ahmed A. ; et al.**, *Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013356.pub2
31. **Dynamed**, *Topical Corticosteroids>Potency, Dosage, and Administration>Dosage and Administration>Frequency of Application*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-corticosteroids#TOPIC_CLC_GVN_1VB (geraadpleegd op 2024-06-18)
32. **Dynamed**, *Psoriasis>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#GUID-6B5D41BC-E241-4A38-91DB-03138A2F8608 (geraadpleegd op 2024-06-18)
33. **Rédaction Prescire**, *Traitement local du prurit au cours des dermatoses*, Rev Prescrire, 2016
34. **Dynamed**, *Topical Corticosteroids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-corticosteroids#GUID-904F9F43-ABFA-418F-A6F7-79195BAC80C4 (geraadpleegd op 2024-06-18)
35. **Dynamed**, *Pruritus (Generalized)>Management>Medications>Topical Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/pruritus-generalized#TOPICAL__MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-06-18)
36. **BMJ Best Practice**, *Eczema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/87/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-18)
37. **BMJ Best Practice**, *Eczema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/87/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
38. **Christoffers W. A. ; Coenraads P. J. ; Svensson A. ; Diepgen T. L. ; Dickinson-Blok J. L. ; Xia J. ; Williams H. C.**, *Interventions for hand eczema*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31025714
39. **Chu Alexandro W. L. ; Wen Aaron ; Guyatt Gordon H. ; Rao Muhammad ; Bakaa Layla ; Zhao Irene X. ; Roldan Yetiani ; Spergel Jonathan M. ; LeBovidge Jennifer ; Boguniewicz Mark ; Martin Stephen A. ; Lind Mary Laura ; Silverberg Jonathan I. ; Lio Peter A. ; Asiniwasis Rachel N. ; Wang Julie ; De Benedetto Anna ; Greenhawt Matthew ; Wheeler Kathryn E. ; Ong Peck Y. ; Frazier Winfred T. ; Nelson Harrison ; O'Brien Monica ; Capozza Korey ; Begolka Wendy Smith ; Gardner Donna D. ; Schneider Lynda C. ; Chu Derek K.**, *Antihistamines for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of randomised trials*, BMJ, 2026, https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-100163.abstract
40. **BMJ Best Practice**, *Acne vulgaris>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/101/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
41. **Dynamed**, *Acne>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acne#ID_PP2_GQR_RYB (geraadpleegd op 2024-06-18)
42. **Bruinsma M. ; de Ruijter W. ; Jaspar A.H. ; Van der Zee HH. ; van Vugt S. F. ; Verhoeven ICL. ; Verstappen V ; Wiersma Tj.**, *NHG-Standaard Acne*, NHG, 2024, https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/21_Acne_juni-2024.pdf
43. **Dynamed**, *Tretinoin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tretinoin#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796 (geraadpleegd op 2024-06-18)
44. **Arowojolu Ayodele O ; Gallo Maria F ; Lopez Laureen M ; Grimes David A**, *Combined oral contraceptive pills for treatment of acne.*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786490
45. **BMJ Best Practice**, *Melasma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/627/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
46. **BMJ Best Practice**, *Rosacea>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/102/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
47. **BMJ Best Practice**, *Rosacea>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/102/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-18)
48. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Persistent Erythema>Topical Alpha-Adrenergic Agonists >Brimonidine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rosacea#TOPIC_JLN_BWV_VVB (geraadpleegd op 2024-06-18)

49. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Inflammatory Papules and Pustules>Oral Medications for Inflammatory Papules and Pustules of Rosacea>Doxycycline and Other Tetracyclines*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rosacea#TOPIC_ZTF_LNR_BWB__DOXY (geraadpleegd op 2024-06-18)
50. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Inflammatory Papules and Pustules>Oral Medications for Inflammatory Papules and Pustules of Rosacea>Other Oral Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/rosacea#TOPIC_WQH_BPR_BWB (geraadpleegd op 2024-06-18)
51. **BMJ Best Practice**, *Psoriasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/74/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-18)
52. **Dynamed**, *Psoriasis>Management>Plaque and Scalp Psoriasis>Topical Medications>Salicylic Acid*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#SALICYLIC (geraadpleegd op 2024-06-18)
53. **Dynamed**, *Psoriasis>Management>Plaque and Scalp Psoriasis>Topical Medications>Anthralin (Dithranol)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#ANTHRAL (geraadpleegd op 2024-06-18)
54. **BMJ Best Practice**, *Psoriasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/74/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
55. **Dynamed**, *Psoriasis>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-05-04)
56. **Dynamed**, *Psoriasis>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/psoriasis#GUID-14EB62E7-077F-4405-B4A7-EF3F72468A28 (geraadpleegd op 2024-06-18)
57. **BMJ Best Practice**, *Common warts>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/615/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-18)
58. **Orciari A.**, *Concurrent opioid-benzadiazepine used linked to rise in opioid overdoses*, Physician's First Watch, 2017
59. **BMJ Best Practice**, *Genital warts>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/228/treatment-algorithm?q=Genital%20warts&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-18)
60. **BMJ Best Practice**, *Actinic keratosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/616/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
61. **BMJ Best Practice**, *Basal cell carcinoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/269/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-18)
62. **NICE**, *Ruxolitinib cream for treating non-segmental vitiligo in people 12 years and over*, NICE Technology appraisal guidance, 2026
63. **BMJ Best Practice**, *Vitiligo>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/628/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
64. **BMJ Best Practice**, *Genital warts>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/228/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
65. **Dynamed**, *Condyloma Acuminatum>Management>Medications>Topical - patient-applied>Sinecatechins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/condyloma-acuminatum#SINECATECHINS (geraadpleegd op 2024-06-18)
66. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>management*, , https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
67. **BMJ Best Practice**, *Cutaneous T-cell lymphoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1025/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
68. **Dynamed**, *Eflornithine Hydrochloride*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/eflornithine-hydrochloride#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796 (geraadpleegd op 2024-06-18)
69. **BMJ Best Practice**, *Squamous cell carcinoma of the skin>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/270/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)

70. **BMJ Best Practice**, *Condyloma Acuminatum>Management>Management overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/condyloma-acuminatum#EFUDEX__ANC_141121904 (geraadpleegd op 2024-06-18)
71. **Dynamed**, *Basal Cell Carcinoma of the Skin>Management>Surgery and Procedures>Photodynamic Therapy (PDT)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/basal-cell-carcinoma-of-the-skin#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-06-18)
72. **BMJ Best Practice**, *Androgenetic alopecia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/223/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
73. **Dynamed**, *Tirbanibulin>Medication Safety>Adverse Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tirbanibulin#GUID-799CBE2C-0E92-4FDD-B5E7-60B93CC35C4E (geraadpleegd op 2024-06-18)
74. **BMJ Best Practice**, *Pressure ulcer>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/378/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
75. **BMJ Best Practice**, *Chronic venous insufficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/507/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
76. **BMJ Best Practice**, *Pressure ulcer>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/378/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
77. **Dynamed**, *Pressure Injury of the Skin and Soft Tissue>Management>Medications>Antimicrobial Agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/pressure-injury-of-the-skin-and-soft-tissue#GUID-29949653-1DD3-4025-9A1B-786E35E4E7F1 (geraadpleegd op 2024-06-18)
78. **Dynamed**, *Treatment of Chronic Wounds*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/treatment-of-chronic-wounds-18#GUID-68FDFDA5-E17B-487B-ADF2-52376F93E4FC (geraadpleegd op 2023-09-22)
79. **Dynamed**, *Pressure Injury of the Skin and Soft Tissue>Management>Medications>Antimicrobial Agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/pressure-injury-of-the-skin-and-soft-tissue#ANTIBIOTICS (geraadpleegd op 2024-06-18)

16. Oftalmologie

16.1. Anti-infectieuze middelen
16.2. Antiallergische en anti-inflammatoire middelen
16.3. Mydriatica-cycloplegica
16.4. Antiglaucoommiddelen
16.5. Lokale anesthetica
16.6. Kunsttranen
16.7. Diagnostica in de oftalmologie
16.8. Middelen bij oogchirurgie
16.9. Middelen bij netvliesaandoeningen
16.10. Autologe corneale epitheelcellen

Ongewenste effecten

- Allergische reacties op oftalmologische middelen zijn frequent; deze mogen niet verward worden met de initiële klachten.
- Bewaarmiddelen zijn aanwezig in vele geneesmiddelen voor oftalmologisch gebruik. Deze kunnen, zoals de hulpstoffen en de actieve bestanddelen, aanleiding geven tot allergische reacties (vooral benzalkoniumchloride en parabenen), en kunnen de stabiliteit van de traanfilm verstoren. Bij patiënten met problemen in verband met de traanfilm of met allergische conjunctivitis zal dan ook de voorkeur gegeven worden aan producten die geen bewaarmiddel bevatten. De bewaarmiddelen worden bij de specialiteiten vermeld.
- Oogzalven kunnen interfereren met de stabiliteit van de traanfilm en droogheid van de ogen verslechteren.
- Lokaal toegepaste middelen kunnen theoretisch dezelfde ongewenste effecten geven als deze die bij hun systemische toediening optreden. Dit risico is meestal zeer klein aangezien de hoeveelheid die de algemene circulatie bereikt gering is. Bij de oftalmologische middelen waar dit risico toch belangrijk kan zijn, wordt dit vermeld.

Bijzondere voorzorgen

- Een aantal bereidingsvormen op basis van corticosteroïden, corticosteroïden + antibiotica, antiallergica en antiglaucoommiddelen zijn oogsuspensies; het is belangrijk ze goed te schudden vóór gebruik.
- Contactlenzen: bij het indruppelen van oogdruppels mogen geen zachte contactlenzen gedragen worden, tenzij het de bedoeling is de lenzen vochtig te houden. Lenzen mogen ten vroegste 15 minuten na indruppelen van oogdruppels opnieuw aangebracht worden. Bij bepaalde lokale behandelingen ter hoogte van het oog (bv. met corticosteroïden) is gebruik van contactlenzen (harde en zachte) gecontra-indiceerd. Gebruik van orale contraceptiva (vooral combinatiepreparaten met hoog gedoseerd estradiol) kunnen aanleiding geven tot intolerantie voor contactlenzen.
- Het risico van systemische effecten wordt tegengegaan door dichtdrukken van het nasolacrimale kanaal ter hoogte van de binnenste ooghoek gedurende 1 à 2 minuten en de ogen gesloten te houden (zonder knipperen).
- De meeste verpakkingen mogen niet langer dan één maand na opening worden gebruikt (en niet langer dan 24 uur voor de specialiteiten voor éénmalig gebruik).
- Bij gebruik van meerdere oogpreparaten, minstens 5 minuten wachten tussen 2 preparaten. Oogzalven moeten als laatste worden aangebracht.

16.1. Anti-infectieuze middelen

Sommige preparaten die in dit hoofdstuk worden vermeld, worden ook gebruikt voor toediening in de neus of in

het oor bij neus-keel-orenpathologie. Dit wordt gemeld in de doseringsrichtlijnen bij deze producten.

Plaatsbepaling

- In dit hoofdstuk worden antiseptica, antibiotica en antivirale middelen besproken. Verschillende producten voor de ogen die niet vergund zijn als geneesmiddel (medische hulpmiddelen), worden ook voorgesteld bij ooginfecties. Ze worden hier niet vermeld.
- De hier vermelde anti-infectieuze middelen zijn volgens de SKP slechts aangewezen voor bacteriële of virale infecties van de conjunctiva en van het voorste oogsegment. Deze middelen zijn niet doeltreffend bij infecties door schimmels. Ze hebben geen allergische aandoeningen als indicatie in de SKP en hun risico-batenverhouding bij deze indicatie is negatief.
- Contactlenzen moeten verwijderd worden zolang er klachten zijn.[1] Na genezing moeten zachte contactlenzen vervangen worden.[2]
- Antibiotica en antiseptica
  - **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk (BAPCOC 2026)**: acute conjunctivitis:
    - Antibiotica zijn bij een gezonde persoon in de regel niet geïndiceerd. Bacteriële of virale conjunctivitis is een aandoening die vaak spontaan geneest en dus geen anti-infectieuze behandeling vereist.
    - Spoelen met water (met een washandje, wattenstaafje of wattenschijfje) is de eerste stap in de behandeling van conjunctivitis.
    - Antibiotica kunnen overwogen worden bij ernstige klachten, dragers van contactlenzen of als na 3 à 4 dagen spoelen met water geen verbetering optreedt.
    - Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij risicopatiënten (bv. immunogecompromitteerde patiënten of vooraf bestaande oogaandoeningen).
    - Chlooramfenicol in monopreparaat (oogdruppels of oogzalf) is het eerstekeuzepreparaat wanneer een antibioticum is aangewezen. BAPCOC adviseert 1 tot 2 druppels elke 2 tot 3 uur (oogdruppels) of 2 tot 4 applicaties/dag (oogzalf) tot 2 dagen na het verdwijnen van de symptomen. Chlooramfenicol in monopreparaat is niet meer gecommercialiseerd (situatie op 6/10/2026). Fusidinezuur ooggel is het tweedekeuzepreparaat. BAPCOC stelt 4 applicaties/dag voor, in tegenstelling tot de SKP waarin 2 applicaties/dag worden voorgesteld. Bij onbeschikbaarheid van fusidinezuur, zijn ciprofloxacine oogdruppels een alternatief. BAPCOC adviseert 1 tot 2 druppels om de 2 uur gedurende 2 dagen, gevolgd door 1 tot 2 druppels om de 4 uur tot 48 u na herstel.
  - Chinolonen zijn werkzaam, maar er is een groot risico op resistentieontwikkeling. Ze hebben een plaats in de behandeling van ernstige geïnfecteerde cornea-ulcera.[3]
  - Gentamicine wordt bij voorkeur gebruikt voor infecties door *Pseudomonas aeruginosa* of voor gevallen waar uit het antibiogram blijkt dat de vermoedelijke causale kiem slechts voor dit antibioticum gevoelig is.[4]
  - Associaties van antibacteriële middelen onderling zijn in de eerste lijn bijna nooit geïndiceerd.[5] Sommige producten zijn volgens hun SKP voorbehouden voor de profylaxe van postoperatieve infecties.
  - Het gebruik van associaties van antibacteriële middelen met corticosteroïden is meestal van korte duur en enkel postoperatief. Overschakelen naar een behandeling met één actief bestanddeel dient te worden overwogen zodra dat mogelijk is.
  - Antiseptica: hun plaats is onduidelijk. Kwikzouten en zilvernitraat, aanwezig in een aantal vrij te verkrijgen producten, hebben geen plaats meer in de therapie, bij gebrek aan gegevens over hun werkzaamheid.[6]
  - Lokaal gebruik van antibacteriële producten die ook systemisch worden gebruikt (bv. chinolonen), kan aanleiding geven tot overgevoeligheidsreacties bij later systemisch gebruik, en tot de ontwikkeling van resistentie.
- Antivirale middelen

- Aciclovir en ganciclovir hebben volgens de SKP als indicatie *Herpes Simplex* keratitis.
- Lokale toediening volstaat niet bij *zona ophtalmica*[7] (*zie 11.4.1.*). Door een gebrek aan studies is niet geweten of het toevoegen van lokale behandeling aan systemische antivirale behandeling zin heeft.
- Bij uveïtis[8] of herpetische keratitis[9] worden soms lokale corticosteroïden geassocieerd aan de antivirale behandeling.

Contra-indicaties

- Bacitracine + neomycine: nierinsufficiëntie (SKP).
- Chlooramfenicol : hematopoëtische stoornissen, G6PD-deficiëntie.
- Dexamethason: schimmelinfecties aan het oog, *Herpes simplex*-keratitis, oculaire tuberculose, glaucoom en oppervlakkige beschadiging van het cornea-epitheel.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Allergie (vooral met neomycine en framycetine).
- Chlooramfenicol: na langdurig lokaal gebruik (> 1 maand): geïsoleerde gevallen van myelodysplasie; zeer zelden hematopoëtische hypoplasie of aplasie. Toename van het risico van cataract bij patiënten met G6PD-deficiëntie.
- Langdurig lokaal gebruik van antivirale middelen kan leiden tot oppervlakkige keratitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Aminoglycosiden: lokaal gebruik is waarschijnlijk mogelijk, maar **systemisch gebruik wordt in verband gebracht met een risico op ototoxiciteit** (*zie 11.1.9.*).
- Chlooramfenicol: het gebruik van chlooramfenicol tijdens de zwangerschap is waarschijnlijk veilig. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van chlooramfenicol tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Chinolonen: lokaal gebruik is mogelijk, maar **systemisch gebruik is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, omdat bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen werd gezien** (*zie 11.1.5.*).
- Ganciclovir: lokaal gebruik van ganciclovir tijdens de zwangerschap en de borstvoeding is waarschijnlijk veilig volgens onze bronnen. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van systemisch gebruik van ganciclovir tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Systemisch gebruik tijdens de borstvoeding wordt afgeraden (*zie 11.4.6.*).
- Tetracyclines: lokaal gebruik is mogelijk, maar **systemisch gebruik is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap** (*zie 11.1.3.*).

Oudere patiënten

- Heel wat geneesmiddelen voor systemisch gebruik kunnen het oog en de visuele functies in wisselende graad aantasten. Bij het ontstaan van oogklachten kan het dus nodig zijn om de medicatielijst van de oudere patiënt te doorlopen [zie Folia-reeks “Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie”; *deel 1*, *deel 2* en *deel 3*].
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Vermijd de combinatie van langdurig gebruik van chlooramfenicol met andere producten die het

beenmerg kunnen onderdrukken.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*
- Bij conjunctivitis worden beide ogen behandeld tot 48 uur na verdwijnen van de klachten.
- Wegens de beperkte plaats van associaties met antibiotica en corticosteroïden en het gebrek aan gegevens over antiseptica, wordt er geen dosering vermeld voor deze producten.

16.1.1. Antiseptica

16.1.2. Antibiotica

16.1.3. Corticosteroïden + antibiotica

16.1.4. Antivirale middelen

16.2. Antiallergische en anti-inflammatoire middelen

Plaatsbepaling

- Lokale bestrijding van de inflammatie is vaak slechts een onderdeel van de behandeling, gezien inflammatie ter hoogte van het oog verschillende oorzaken kan hebben (infectieus, allergisch, traumatisch, auto-immuun, oogheelkunde ...).
- Allergische rino-conjunctivitis:
  - *Zie 12.4.1.*
  - Bij allergische conjunctivitis is het vermijden van het verantwoordelijk allergeen de eerste stap.[10]
  - Fysiologische zoutoplossing (druppels, spray) of kompressen met koud water kunnen de klachten tijdelijk verlichten.[11]
  - Corticosteroïden in neusspray (*zie 17.3.2.3.*) hebben een gunstig effect op de oogsymptomen bij hooikoorts.[12]
  - Systemische H_1-antihistaminica (*zie 12.4.1.*) hebben een gunstig effect op de oogsymptomen maar minder dan nasale corticosteroïden volgens sommige studies.[13]
  - Oculaire anti-allergica (H_1-antihistaminica en inhibitoren van de mediatorenvrijstelling) hebben een plaats in de behandeling van matige allergische conjunctivitis maar hebben geen effect op de niet-oculaire symptomen. Ze werken snel tegen oogsymptomen.[14]
  - Oculaire corticosteroïden hebben slechts een beperkte plaats bij ernstige allergische conjunctivitis, na advies van een oftalmoloog. Het gebruik ervan moet uitzonderlijk blijven en dient zo kort mogelijk te zijn (< 2 weken).
  - Wegens gebrek aan vergelijkende studies is de plaats van oculaire NSAID's bij allergische conjunctivitis niet duidelijk.[15]

Oudere patiënten

- Systemische H_1-antihistaminica worden afgeraden bij ouderen gezien de potentiële ongewenste effecten (sedatie) en de betere werking van nasale corticosteroïden bij oogsymptomen.

16.2.1. Corticosteroïden

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid bij allergische rino-conjunctivitis, *zie 16.2.*

- Oculaire corticosteroïden hebben slechts een zeer beperkte plaats in de eerste lijn omdat ze een infectieuze[16] of virale pathologie kunnen verergeren. Uitzonderlijk kunnen ze geïndiceerd zijn bij zeer uitgesproken allergische conjunctivitis of hevige ontstekingsverschijnselen bij ooginfecties, naast de anti-infectieuze behandeling.[17] Aangezien een differentiaaldiagnose niet altijd eenvoudig is, is het advies van een oftalmoloog wenselijk. Het gebruik van corticosteroïden moet zo kort mogelijke zijn (⩽ 2 weken), wegens het risico op ongewenste effecten dat toeneemt met langer gebruik.[15]
- Oculaire corticosteroïden hebben wel een plaats in sommige (auto-immune) oogaandoeningen en postoperatief.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-infectieuze inflammatie van het voorste oogsegment.
- Traumata door fysieke of chemische agentia.

Contra-indicaties

- Ooginfecties indien niet gecontroleerd door een anti-infectieuze behandeling. Wanneer de infectie doeltreffend wordt behandeld, kunnen corticosteroïden in bepaalde situaties wel gebruikt worden om ontstekingsverschijnselen ten gevolge van de infectie te verminderen.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- De lokale immunodepressie veroorzaakt door oogdruppels met corticosteroïden, verhoogt het risico van virale, bacteriële en mycologische (sur)infectie, vooral ter hoogte van de cornea.
- Allergische reacties.
- Verhoging van de intraoculaire druk.
- Glaucoom en cataract bij langdurig gebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*
- Bij langdurige lokale behandeling met corticosteroïden is regelmatige oftalmologische controle (o.a. oogdrukmeting) vereist.

16.2.2. Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid bij allergische rino-conjunctivitis, *zie 16.2.*
- Wegens gebrek aan klinische studies hebben niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen slechts een beperkte plaats in de behandeling van allergische conjunctivitis.[18]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ketorolac: allergische conjunctivitis (maar zie "Plaatsbepaling").
- Preventie en behandeling van inflammatie bij chirurgie.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Lokale reacties (pijn, jeuk, gevoel van vreemd lichaam in het oog).
- Verhoging van de intraoculaire druk.
- Conjunctivitis en keratitis punctate (frequent).
- Keratitis tot ulceratie en perforatie (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- De gegevens rond het gebruik van oogdruppels tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend volgens onze bronnen.
- Systemisch gebruikte NSAID's worden afgeraden tijdens het 2e trimester en zijn **gecontra-indiceerd tijdens het 3e trimester van de zwangerschap** (*zie 9.1.1.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*

16.2.3. Antiallergica

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid bij allergische rino-conjunctivitis, *zie 16.2.*
- Lokale H_1-antihistaminica en inhibitoren van de mediatorenvrijstelling geven verbetering van de oftalmologische klachten; ze zijn over het algemeen veilig en worden goed verdragen.[15]
- Het effect van H_1-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik treedt op na enkele minuten.
- Cromoglicinezuur (natriumcromoglicaat) en lodoxamide zijn inhibitoren van de mediatorenvrijstelling, ze werken pas na 3 tot 5 dagen; daarom worden ze vooral preventief gebruikt vóór de aanvang van het pollenseizoen.[19]
- De risico-batenverhouding van de associatie nafazoline (sympathomimeticum) + feniramine (H_1-antihistaminicum) is ongunstig omwille van het ongunstige veiligheidsprofiel.[15 19]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van oculaire klachten door allergische oogaandoeningen.

Contra-indicaties

- Associatie nafazoline + feniramine:
  - (Risico op) gesloten-hoekglaucoom.
  - Kinderen jonger dan 12 jaar.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Oogpijn, troebel zicht, oedeem van het ooglid, conjunctivitis, tranenvloed, oogirritatie en jeuk aan de ogen (moeilijk te onderscheiden van de symptomen van de onderliggende allergie).
- Associatie nafazoline + feniramine: rebound effect met secundaire vasodilatatie en conjunctivale hyperemie; cycloplegie en mydriasis, met risico op een aanval van gesloten-hoekglaucoom bij gepredisponeerde patiënten.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwangerschap:
  - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Associatie nafazoline + feniramine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (weinig of geen informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Associatie nafazoline + feniramine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de periode van borstvoeding (weinig of geen informatie beschikbaar).

Interacties

- Risico op ernstige hypertensieve crisis bij toediening aan patiënten die MAO-inhibitoren gebruiken.

Oudere patiënten

- Heel wat geneesmiddelen voor systemisch gebruik kunnen het oog en de visuele functies in wisselende graad aantasten. Bij het ontstaan van oogklachten kan het dus nodig zijn om de medicatielijst van de oudere patiënt te doorlopen [zie Folia-reeks “Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie”; *deel 1*, *deel 2* et *deel 3*].
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*.

16.3. Mydriatica - Cycloplegica

Atropine, cyclopentolaat en tropicamide zijn anticholinergica; fenylefrine is een sympathicomimeticum.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Diagnostisch bij refractie-onderzoek en oogfundusonderzoek.
- Therapeutisch bij keratitis en uveïtis.
- Na sommige oogoperaties.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Tijdelijke visusstoornissen die naargelang het gebruikte product enkele uren tot meer dan 10 dagen aanhouden.
- Verhoging van de intraoculaire druk.
- Systemische anticholinerge of sympathicomimetische effecten.
- Fenylefrine: secundaire vasodilatatie.
- Cyclopentolaat en atropine: risico op hyperthermie, risicopopulaties moeten worden opgevolgd (vooral kinderen).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en

de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Fenylefrine: vermijd herhaaldelijk gebruik van de oogdruppels tijdens de zwangerschap, wegens de vasoconstrictorische eigenschappen van fenylefrine.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*
- Voorzichtigheid is geboden bij (risico op) gesloten-hoekglaucoom.
- De visusstoornissen ten gevolge van de cycloplegie en de mydriasis kunnen problemen stellen bij het besturen van een voertuig.
- Systemische effecten treden vooral op bij jonge kinderen en ouderen.
- Risico van misbruik van tropicamide [*zie Folia augustus 2018*].
- Het gebruik van oogdruppels bij bewusteloze patiënten onder neurologische bewaking verstoort de analyse van de fotomotorische pupilreflexen.

16.4. Antiglaucoommiddelen

Plaatsbepaling

- Lokale cholinomimetica en systemische koolzuuranhydrase-inhibitoren (*zie 1.4.3.*) zijn geïndiceerd bij de spoedeisende behandeling van acuut gesloten-hoekglaucoom.[20]
- Bij de medicamenteuze behandeling van open-hoekglaucoom gebruikt men één of meerdere lokale middelen behorend tot volgende klassen:
  - β-blokkers en koolzuuranhydrase-inhibitoren die de productie van kamervocht remmen[21] ;
  - prostaglandine-analogen en cholinomimetica die de afvoer van kamervocht vergemakkelijken[21] ;
  - α-sympathicomimetica die zowel de productie als de afvoer van kamervocht beïnvloeden[21] ;
- β-blokkers en prostaglandine-analogen worden meestal gebruikt wegens de ruime ervaring en grote veiligheid. Sommige bronnen geven de voorkeur aan prostaglandine-analogen vanwege een betere werkzaamheid, een beter veiligheidsprofiel en heteenvoudige toedieningsschema (1 applicatie/dag).[22]
- De andere middelen kunnen een plaats hebben bij contra-indicatie voor of onvoldoende respons op β-blokkers of prostaglandine-analogen.

Oudere patiënten

- Heel wat geneesmiddelen voor systemisch gebruik kunnen het oog en de visuele functies in wisselende graad aantasten. Bij het ontstaan van oogklachten kan het dus nodig zijn om de medicatielijst van de oudere patiënt te doorlopen (zie Folia-reeks “Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie”; *deel 1*, *deel 2* et *deel 3*).
- Een aantal geneesmiddelen (onder andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen) zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met (een verhoogd risico op) glaucoom. Volgende geneesmiddelen kunnen bij mensen die hiervoor gevoelig zijn acuut gesloten hoekglaucoom uitlokken: geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (onder andere ipratropium bromide (+salbutamol), butylscopolamine, anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson, bepaalde mydriatica en cycloplegica, atropine, tricyclische antidepressiva en paroxetine, bepaalde H_1-antihistaminica, bepaalde antipsychotica, *zie Inl.6.2.3.*) en andere geneesmiddelen (onder andere topiramaat, acetazolamide (bij langdurig gebruik), bepaalde middelen bij ADHD, sulfamiden, fenylefrine oculair, sympathicomimetica nasaal, *zie Folia juli 2024*). Voorzichtigheid is dus geboden bij het opstarten van deze geneesmiddelen bij oudere patiënten met verhoogde oogdruk.

16.4.1. Cholinomimetica

Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

Contra-indicaties

- Acute iritis en andere aandoeningen waarbij miosis ongewenst is.
- Glaucoom veroorzaakt door pupillair blok (zolang een grondig onderzoek van de retina en haar periferie niet werd uitgevoerd).

Interacties

- Pilocarpine is een CYP2A6-inhibitor (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Gelijktijdig gebruik van pilocarpine en latanoprost kan de werkzaamheid van latanoprost verminderen.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Tijdelijke vermindering van de gezichtsscherpte die de rijvaardigheid kan beïnvloeden, voorbijgaande myopie (voornamelijk bij jonge personen) en lokale irritatie.
- Hoofdpijn (zeer vaak).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Zwangerschap
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap of borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Volgens onze bronnen zal de voorkeur uitgaan naar β-blokkers, maar als het gebruik van pilocarpine noodzakelijk blijkt, kan dat worden overwogen. Systemische resorptie bij lokaal gebruik is laag en kan worden verminderd door het traankanaal van het oog toe te drukken.
- Borstvoeding
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*

16.4.2. Bèta-blokkers

Betaxolol is niet meer gecommercialiseerd sinds juli 2026.

Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve β-blokkers: carteolol, timolol); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve β-blokkers.
- Sinusale bradycardie.
- Niet-gecontroleerd hartfalen.

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Systemische ongewenste effecten van β-blokkers (o.a. bradycardie en bronchospasme, *zie 1.5.*).

Interacties

- Verminderd effect van β_2-mimetica via inhalatie bij associëren met β-blokkers in de vorm van oogdruppels (zeker de niet-cardioselectieve: carteolol, timolol).
- Toegenomen risico op bradycardie en hypotensie bij associatie met verapamil of systemische bèta-blokkers.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Bèta-blokkers zijn de behandeling van voorkeur tijdens de zwangerschap volgens onze bronnen.
- **Gebruik kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.** Monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling wordt geadviseerd (*zie 1.5.*).

Oudere patiënten

- Ouderen zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van oculaire bètablokkers, vooral voor het effect op de bloeddruk, met kans op hypotensie en valrisico.
- Men dient ook aandachtig te zijn voor respiratoire ongewenste effecten bij ouderen, gezien het risico op bronchospasme en bradycardie van oculaire bètablokkers.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen of astma. Na het aanbrengen, het nasolacrimale kanaal ter hoogte van de binnenste ooghoek gedurende 1 à 2 minuten dichtdrukken en de ogen gesloten houden zonder knipperen om systemische opname te minimaliseren.

Posologie

- Open-hoekglaucoom: 1 druppel 2 x/dag (1 x/dag voor middelen met verlengde afgifte en gels).

16.4.3. Alfa-sympathicomimetica

Apraclonidine is niet meer gecommercialiseerd sinds juni 2026.

Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Allergische conjunctivitis (vooral apraclonidine).
- Monddroogte, sedatie.
- Brimonidine: ook hoofdpijn, wazig zicht en oogirritatie.
- Brimonidine en apraclonidine: oculaire hyperemie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard

gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Zwangerschap: volgens onze bronnen gaat de voorkeur uit naar een behandeling met β-blokkers. Als het gebruik van brimonidine of apraclonidine noodzakelijk blijkt, kan dat worden overwogen. Systemische resorptie bij lokaal gebruik is laag en kan worden verminderd door het traankanaal toe te drukken bij de toediening.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*

16.4.4. Prostaglandine-analogen

Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Versterking van de pigmentatie van de iris en de oogleden; hypertrichose van de wimpers.
- Recidief of reactivatie van uveïtis.
- Cystoïd maculair oedeem bij patiënten met risicofactoren zoals intraoculaire inflammatie, pseudofakie en afakie.
- Conjunctivale hyperemie.
- Oogirritatie.
- Zelden overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het gebruik van prostaglandine-analogen in de vorm van oogdruppels wordt in verband gebracht met een risico op spontane abortus [*zie Folia januari 2023*]. Volgens onze bronnen is het gebruik van prostaglandine-analogen mogelijk tijdens de zwangerschap bij strikte noodzaak. Systemische resorptie bij lokaal gebruik is laag en kan worden verminderd door het traankanaal toe te drukken bij de toediening.
- Borstvoeding: gegevens over het gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding ontbreken, maar een hoge systemische resorptie is onwaarschijnlijk en die resorptie kan worden verminderd door het traankanaal toe te drukken bij de toediening.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*

Posologie

- Open-hoekglaucoom: 1 x/dag 's avonds toedienen.

16.4.5. Koolzuuranhydrase-inhibitoren

Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

Contra-indicaties

- Hyperchloremische acidose.
- Allergie aan sulfamiden.

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Lokale reacties zoals irritatie, conjunctivale hyperemie, wazig zicht.
- Bittere smaak.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties; systemische reacties (moeheid).

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Systemische resorptie bij lokaal gebruik is laag en kan worden verminderd door het traankanaal van het oog toe te drukken.
- Borstvoeding: gezien de lage systemische resorptie is het gebruik van koolzuuranhydrase-inhibitoren waarschijnlijk veilig.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*

16.4.6. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- *Zie 16.4.*

Contra-indicaties

- Associaties die een koolzuuranhydrase-inhibitor bevatten: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Overgevoeligheidsreacties (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- *Zie 16.4.2., 16.4.3., 16.4.4. et 16.4.5..*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*

16.5. Lokale anesthetica

Plaatsbepaling

- Lokale anesthetica[23] dienen om een medisch onderzoek gemakkelijker te maken of kunnen worden gebruikt in dringende situaties om de intensiteit van de pijn of het constante knipperen met de ogen te verminderen. Ze mogen niet meegegeven worden aan de patiënt (synthese van de SKP). Omdat ze de genezing kunnen vertragen, wordt hun risico-batenverhouding als negatief beschouwd bij de behandeling van oogpijn (behalve in noodgevallen).[23]

Ongewenste effecten

- Voor de ongewenste effecten van oftalmologische producten in het algemeen, *zie 16. Oftalmologie*
- Allergische reacties.
- Ernstige en irreversibele cornealetsels.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik (indicatie en dosis) geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.
- De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. (Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.)

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*
- Onderliggende infecties kunnen gemaskeerd worden.
- De regeneratie van het cornea-epitheel wordt vertraagd.

16.6. Kunsttranen

Povidon is niet meer gecommercialiseerd sinds maart 2025.

Plaatsbepaling

- Kunsttranen beschermen de cornea tegen uitdroging en beschadiging van de epitheelcellen.
- Kunsttranen worden meerdere malen per dag aangewend in de vorm van oogdruppels, gel of zalf. Als zalf hebben ze alleen een plaats bij ernstige droogte van het oog, en worden vóór het slapengaan aangebracht [*zie Folia mei 2020*].
- Het is niet duidelijk of het verschil in samenstelling een verschil in werkzaamheid geeft.[24 25]
- De multidosis kunsttranen die geregistreerd zijn als geneesmiddelen bevatten conserveermiddelen waarop allergische reacties kunnen optreden.[26] Er zijn multidosis kunsttranen zonder conserveermiddelen beschikbaar, deze zijn vrij verkrijgbaar en geregistreerd als medisch hulpmiddel [*zie Folia de mai 2020*].

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 16. Oftalmologie*

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. (Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).

Oudere patiënten

- Heel wat geneesmiddelen voor systemisch gebruik kunnen het oog en de visuele functies in wisselende graad aantasten. Bij het ontstaan van oogklachten kan het dus nodig zijn om de medicatielijst van de oudere patiënt te doorlopen [zie Folia-reeks “Oculaire ongewenste effecten van perorale medicatie; *deel 1*, *deel 2* et *deel 3*].
- Bij klachten van droge ogen dient men steeds een medicamenteuze oorzaak of onderliggende aandoening uit te sluiten. Voorbeelden van geneesmiddelen die droge ogen kunnen veroorzaken zijn anticholinergica, antipsychotica, antidepressiva, β-blokkers, orale antihistaminica, cytostatica, acetylsalicylzuur, botulinetoxine A, isotretinoïne, risedronaat, sommige antivirale middelen, pregabaline, topiramaat, sommige oogdruppels op basis van H_1-antihistaminica of antiglaucoomoogdruppels. Sommige bewaarmiddelen in oogdruppels kunnen ook droge ogen veroorzaken of verergeren [*zie Folia mei 2020*].

- Ooggel heeft een hogere viscositeit dan oogdruppels en is een betere keuze, omdat deze langer contact houdt met het oog. Kunsttraanzalven worden voorbehouden voor ernstige droogte en worden voor het slapengaan aangebracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

16.7. Diagnostica in de oftalmologie

Indocyaninegroen, onder andere gebruikt bij oogangiografie, wordt besproken in *19.4*.

16.8. Middelen bij oogchirurgie

16.9. Middelen gebruikt bij netvliesaandoeningen

16.9.1. Geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van choroïdale neovascularisatie en van secundaire maculaire oedemen

Aflibercept, brolucizumab, faricimab en ranibizumab zijn inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Faricimab is ook een angiopoëtine-2-remmer (Ang-2).

Plaatsbepaling

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab en ranibizumab worden via intravitreale injectie gebruikt voor de behandeling van verschillende retinapathologieën.
- Verteporfine veroorzaakt na activering door licht in aanwezigheid van zuurstof, de vorming van vrije zuurstofradicalen die beschadiging van de endotheelcellen van de choroïdale neovascularisatie veroorzaken en leiden tot occlusie van deze aders.[27]
- Diverse voedingssupplementen zijn beschikbaar voor de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie; de meeste zonder ondersteunende klinische studies. Een Cochrane Review toont een beperkt afremmend effect op de aandoening door inname van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink.[28] [29] Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.
- Implantaten op basis van corticosteroïden worden gebruikt bij de behandeling van intraoculaire ontstekingen en macula-oedemen secundair aan veneuze occlusies (dexamethason)[30] en diabetes (dexamethason en fluocinolon).[31]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab et ranibizumab: choroïdale neovascularisatie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie.
- Aflibercept en ranibizumab: ook visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem of van choroïdale neovascularisatie secundair aan pathologische myopie, sommige vormen van prematuren-retinopathie.
- Aflibercept, brolucizumab, faricimab en ranibizumab: ook visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem.
- Faricimab: ook macula-oedeem door retinale veneuze occlusie.
- Ranibizumab: proliferatieve diabetische retinopathie.
- Verteporfine: fotodynamische behandeling van bepaalde vormen van choroïdale neovascularisatie.
- Dexamethason intravitreaal implantaat: visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem of macula-oedeem door retinale veneuze occlusie, of posterieure uveïtis.
- Fluocinolon intravitreaal implantaat: visusverslechtering als gevolg van chronisch diabetisch macula-oedeem, preventie van recidief van sommige niet-infectieuze vormen van posterieure uveïtis.

Ongewenste effecten

- Aflibercept, brolucizumab, faricimab en ranibizumab: verminderde gezichtsscherpte, conjunctivale bloeding, oogpijn, toename van de intraoculaire druk, cataract, zwevers; zelden endoftalmitis, retinaloslating of -scheur, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure; trombo-embolische events.
- Aflibercept en ranibizumab: het EMA evalueert het risico op nierziekten.
- Verteporfine: visusstoornissen en, meestal tijdelijke en reversibele, verminderde gezichtsscherpte; pijn, oedeem, ontsteking en uitslag t.h.v. de injectieplaats (ernstig bij extravasatie); fotosensibilisatie.
- Dexamethason intravitreaal implantaat: oculaire hypertonie, intraoculaire ontsteking, toename van de intraoculaire druk, cataract, hoofdpijn, zelden endoftalmitis, necrotiserende retinitis, retinaloslating of scheur.
- Fluocinolon intravitreaal implantaat: cataract, oculaire hypertonie, retinaloslating, bloedingen, verminderde gezichtsscherpte, glasvochttroebeling, oogpijn. Bij patiënten met uveïtis, ook gezichtsvelddefect, maculaire fibrose, wazig zien, hypotonie van het oog, cellen in de voorkamer, verdichtingen in het glasvocht, gevoel van een vreemd lichaam in de ogen, droog oog, fotopsie. Zelden extrusie of migratie van het implantaat, endoftalmitis.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Bijzondere voorzorgen

- Verteporfine: blootstelling van onbeschermde huid en ogen aan direct of fel licht moet vermeden worden tijdens het infuus en gedurende 48 uur erna (onder andere door het dragen van een bril met getinte glazen en beschermende kleding, want zonneproducten met UV-bescherming volstaan niet).

16.9.2. Geneesmiddelen bij hereditaire opticuspathologie

Plaatsbepaling

- Idebenon, een antioxidant, heeft in de SKP als indicatie hereditaire opticusneuropathie van Leber.[32]
- Voretigene neparvovec is een adenovirale gentransfervector geïndiceerd voor de behandeling van visusverlies door erfelijke retinale dystrofie, bij volwassen en kinderen (samenvatting van de SKP).

Interacties

- Idebenon is een inhibitor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) en van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik tijdens zwangerschap wordt afgeraden vanwege spontane abortussen die worden gemeld bij vrouwen die tijdens de zwangerschap aan idebenon zijn blootgesteld.

16.10. Autologe corneale epitheelcellen

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog.

Referentielijst

1. **Dynamed**, *Infectious Conjunctivitis>General information*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/infectious-conjunctivitis#TREATMENT_OVERVIEW

(geraadpleegd op 2023-10-06)
2. **BMJ Best Practice**, *Management>Approach>Contact lens related*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-06)
3. **Dynamed**, *Keratitis>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/keratitis#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-10-06)
4. **NHG**, *NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (M57)*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rood-oog-en-oogtrauma (geraadpleegd op 2024-09-01)
5. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis> Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-06)
6. **Dynamed**, *Silver Nitrate>Toxicology>Clinical Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/silver-nitrate#GUID-7FAA15E4-3717-4AE5-A78F-71C939E65B03 (geraadpleegd op 2023-10-06)
7. **BAPCOC**, *BAPCOC guide de traitement anti-infectieux*, https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/content/bapcoc_guide_traitement_antiinfectieux_2022.pdf (geraadpleegd op 2023-11-01)
8. **BMJ Best Practice**, *Uveitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/407/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-06)
9. **BMJ Best Practice**, *Keratitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/561/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-06)
10. **Dynamed**, *Allergic Conjunctivitis>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-conjunctivitis#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2023-10-06)
11. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management>Approach> Allergic Conjunctivitis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-06)
12. **Dynamed**, *Allergic Rhinitis>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-12-20)
13. **Long A. ; McFadden C. ; DeVine D. ; Chew P. ; Kupelnick B. ; Lau J.**, *Management of allergic and nonallergic rhinitis*, AHRQ, 2002, http://archive.ahrq.gov/clinic/tp/rhintp.htm
14. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/treatment-algorithm?q=Acute%20conjunctivitis&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-24)
15. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-07)
16. **Dynamed**, *Infectious Conjunctivitis>Management>Management overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/infectious-conjunctivitis#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2023-10-07)
17. **BMJ Best Practice**, *Acute conjunctivitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/treatment-algorithm# (geraadpleegd op 2023-10-07)
18. **The Medical Letter on Drugs and Therapeutics**, *Treatment of Allergic Rhinitis and Allergic Conjunctivitis*, Med Lett Drugs Ther, 2026
19. **Martindale**, *Martindale > Conjunctivitis > Antihistamines - Uses of Antihistamines* (geraadpleegd op 2025)
20. **BMJ Best Practice**, *Acute angle-closure glaucoma >Management> Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/372/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-07)
21. **BMJ Best Practice**, *Open-angle glaucoma>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/373/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-07)
22. **Jayaram Hari ; Kolko Miriam ; Friedman David S. ; Gazzard Gus**, *Glaucoma: now and beyond*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01289-8|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623012898?via%3Dihub
23. **BMJ Best Practice**, *Corneal abrasions > Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/500/management-approach (geraadpleegd op 2025-01-15)
24. **NHG-werkgroep**, *Rood oog en oogtrauma*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rood-oog-en-

oogtrauma#volledige-tekst-indifferente-middelenkunsttranen-bij-oogaandoeningen (geraadpleegd op 2024-02-20)
25. **BMJ Best Practice**, *Dry eye disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/962/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-07)
26. **Dynamed**, *Dry Eye Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/dry-eye-disease#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-10-07)
27. **Dynamed**, *DRUG MONOGRAPH Verteporfin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/verteporfin#GUID-5C6CF4B3-63D8-4B78-B461-9D1CC33C98D6 (geraadpleegd op 2023-10-10)
28. **Evans J. R. ; Lawrenson J. G.**, *Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000254.pub5
29. **BMJ Best Practice**, *Age-related macular degeneration>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/554/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-10)
30. **BMJ Best Practice**, *Retinal vein occlusion>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/959/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-10)
31. **Dynamed**, *Diabetic Retinopathy>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetic-retinopathy#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-10-10)
32. **Dynamed**, *DRUG MONOGRAPH Idebenone*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/idebenone#GUID-FB90CBC9-E140-4ADF-8811-8EB548160BB5 (geraadpleegd op 2023-10-10)

17. Neus-Keel-Oren

17.1. Middelen voor gebruik in het oor
17.2. Ziekte van Ménière
17.3. Rhinitis en sinusitis
17.4. Orofaryngeale aandoeningen

17.1. Middelen voor gebruik in het oor

In dit hoofdstuk worden besproken:

- associaties van een corticosteroïd en een antibioticum (niet meer gecommercialiseerd sinds september 2026),
- cerumen-oplossende preparaten,
- lokale anesthetica,
- diverse associaties.

Bepaalde anti-infectieuze druppels voor oftalmologisch gebruik (ciprofloxacine en de associaties chlooramfenicol + dexamethason (*zie 16.1.3.*), en bacitracine + neomycine (*zie 16.1.2.*)) worden ook gebruikt in het oor. Hieronder worden de preparaten vermeld die uitsluitend in het oor worden gedruppeld.

Plaatsbepaling

- Bij otitis externa is de werkzaamheid van de behandelingen beperkt onderbouwd. In sommige bronnen wordt het volgende geadviseerd:
  - Prioritair, pijnstilling en reinigen, droog houden en ontzwellen van de gehoorgang (door een zorgverlener).[1]
  - Bij sterke zwelling van de gehoorgang kan ontzwellen gebeuren met een oortampon of lintgaas gedrenkt in een oplossing met azijnzuur + hydrocortison (bv. "Hydrocortison – zure oplossing voor het oor 1% TMF"). Het gaasje moet constant doordrenkt blijven met het product (maximaal 24 uur).[2]
  - Bij intact trommelvlies worden magistraal bereide zure oordruppels gebruikt, bv. “Hydrocortison - zure oplossing voor het oor 1% TMF”, of oordruppels (of oogdruppels) met een chinolon (*zie 16.1.2.2.*) (SKP).[1 3]
  - Bij trommelvliesperforatie kunnen ook oordruppels met een chinolon worden gebruikt.[1]
  - Treedt er geen verbetering op na een lokale behandeling van 48-72u, dan is een klinische herevaluatie aanbevolen, want een systemische antibioticabehandeling kan nodig zijn.[1]
  - Bij patiënten met diabetes of immuundepressie raden sommige bronnen aan om meteen een systemisch antibioticum toe te voegen aan de lokale behandeling.[1] Als er geen ernstige tekenen zijn (bv. koorts, uitbreiding buiten de gehoorgang, vermoeden van maligne otitis externa), kan echter in eerste instantie een lokale behandeling worden overwogen.[4] Bij een vermoeden van maligne otitis externa of wanneer klinische verbetering uitblijft, is het logisch om deze patiënten door te verwijzen naar de specialist, want een intraveneuze behandeling kan nodig blijken.[1]
  - Een schimmelinfectie wordt waarschijnlijker bij otitis externa die slecht geneest of bij recidiverende otitis externa. Een zorgverlener dient de schimmelresten te verwijderen. Aandacht voor factoren die schimmelinfectie veroorzaken: herhaaldelijk verblijf in het water, tropische landen, vochtige plekken, eczeem van de uitwendige gehoorgang, krabben, langdurig gebruik van topische antibiotica, diabetes, HIV/AIDS of een andere immuungedeprimeerde toestand. De voorgestelde behandeling bestaat uit het aanbrengen van zure oordruppels of lokale antimycotica voor het oor (niet beschikbaar als specialiteiten in België). Er zijn magistrale bereidingen: zure oordruppels (Hydrocortison - zure oplossing voor het oor 1% TMF) of geneesmiddelen tegen oormycose (Miconazol - oplossing voor het oor 2 % TMF). De plaats van orale antimycotica is niet duidelijk.[1]

    - Oordruppels met een lokaal anestheticum hebben hoogstens een kort symptomatisch effect.[3] Ze zijn gecontra-indiceerd bij perforatie van het trommelvlies (SKP).
    - Een aantal van de associaties heeft een ongunstige risico-batenverhouding, vooral wegens de mogelijke ongewenste effecten.
- Middenoorontsteking:
    - Oordruppels met lidocaïne worden in de klinische richtlijn van WOREL niet aanbevolen voor pijnstilling bij acute infecties van het middenoor.[5]
    - Systemische antibiotica zijn in het algemeen niet geïndiceerd bij acute middenoorontsteking (*zie Folia november 2024*).[6]
    - Bij kinderen met buisjes moet in geval van loopoor worden overwogen om ciprofloxacine oordruppels toe te dienen in de gehoorgang (BAPCOC).[5]
    - Bij chronische suppuratieve middenoorontsteking (zowel bij kinderen als bij volwassenen) suggereren sommige studies dat topische chinolonen effectiever zijn dan systemische antibiotica.[7]
    - Zowel bij volwassenen als bij kinderen zijn de meeste gevallen van otitis media met effusie zelflimiterend: de aanpak is niet-medicamenteus en bestaat in de eerste plaats uit een afwachtend beleid.[8] Geen enkele medicamenteuze aanpak (noch met antibiotica, noch met antihistaminica, corticosteroïden, decongestiva of montelukast) heeft voordelen aangetoond bij deze aandoening.[8] In sommige gevallen bij kinderen kan het plaatsen van trommelvliesbuisjes nuttig zijn.[8]
- Cerumenprop:
    - De behandeling is geïndiceerd in geval van symptomen (bv. hardhorendheid) of om diagnostische redenen.[9]
    - De prop kan worden verwijderd na indruppeling van water in de externe gehoorgang. Vooraf kunnen oplossingen op waterbasis (bv. fysiologisch serum), op oliebasis of op basis van cerumen-oplossende middelen worden aangebracht om de prop zachter te maken.[9] Cerumen-oplossende middelen lijken echter niet effectiever en kunnen ongewenste effecten veroorzaken (bv. allergische reacties).[9]

Contra-indicaties

- Bij perforatie van het trommelvlies zijn lokale anesthetica, neomycine, polymyxine B, propyleenglycol en alcohol bevattende producten gecontra-indiceerd wegens risico van irreversibele perceptiedoofheid.

Ongewenste effecten

- Neomycine, sulfamiden (en cerumen-oplossende druppels): allergische reacties.
- Lokale anesthetica, neomycine en polymyxine B: ototoxiciteit en evenwichtsstoornissen bij geperforeerd trommelvlies.
- Propyleenglycol: ototoxiciteit.
- Bij langdurig gebruik van corticosteroïden in het oor: atrofie en perforatie van het trommelvlies, microbiële proliferatie, overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap, de borstvoeding of het kind verwacht.

Oudere patiënten

- Bij ouderen met een hoortoestel of bij acute achteruitgang bij patiënten met een gekende cognitieve stoornis dient men aandachtig te zijn voor de aanwezigheid van een oorprop.
- Bij ouderen is de aanpak van ooraandoeningen dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*). Kwetsbare ouderen hebben bij otitis externa een hoger risico op complicaties (bv. maligne otitis externa).
- Hydrocortison zure oordruppels 1% TMF, niet beschikbaar als specialiteit, werd opgenomen in het

Formularium ouderenzorg. *Klik op deze link* om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van oorpathologieën bij oudere patiënten werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor *11.1.*, *15.2.* en *16.1.2.*.

Bijzondere voorzorgen

- Bij geperforeerd trommelvlies dient men de mogelijke toxiciteit voor de cochlea door antibiotica af te wegen tegen de mogelijke winst.
- Men vermijdt zoveel mogelijk lokaal gebruik van antibiotica die ook langs algemene weg worden gebruikt, gezien lokaal gebruik aanleiding kan geven tot overgevoeligheidsreacties bij een later algemeen gebruik, en tot ontwikkelen van resistentie.
- Oordruppels met antibiotica niet langer dan één week gebruiken wegens het risico van soms hardnekkige schimmelinfecties.
- Oordruppels met hydrocortison niet langer dan twee weken gebruiken vanwege de kans op atrofie van de gehoorgang, trommelvliesperforatie en overgevoeligheidsreacties.

17.1.1. Corticosteroïden + antibiotica

De associatie op basis van corticosteroïd en antibiotica is niet meer gecommercialiseerd sinds september 2026.

17.1.2. Cerumen-oplossende preparaten

17.1.3. Lokale anesthetica

Er wordt geen dosering vermeld omdat de plaats van deze middelen niet vaststaat (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).

17.1.4. Antibiotica + corticosteroïden + lokale anesthetica

17.2. Ziekte van Ménière, vertigo en reisziekte

17.2.1. Ziekte van Ménière

Het gaat om betahistine.

Plaatsbepaling

- De plaats van medicatie in de aanpak van de ziekte van Ménière is zeer beperkt.
  - Bij nausea en braken door ziekte van Ménière kunnen de klassieke anti-emetica gebruikt worden (*zie 3.4.*). Er zijn echter weinig gegevens over de effecten van deze geneesmiddelen bij de ziekte van Ménière.[10]
  - Acetazolamide (*zie 1.4.3.*) wordt soms *off-label* gebruikt bij vertigo. Bewijs van de werkzaamheid van diuretica bij de ziekte van Ménière is controversieel en direct bewijs van hun werkzaamheid op de ziekteprogressie ontbreekt in de literatuur.[10]
  - De plaats van betahistine bij de profylaxe van vertigo-aanvallen bij patiënten met de ziekte van Ménière is niet onderbouwd door kwalitatieve klinische studies. Bovendien hebben klinische studies geen winst aangetoond op tinnitus, gehoorverlies en levenskwaliteit.[10]
- Het gebruik van betahistine bij duizeligheid buiten het kader van de ziekte van Ménière is evenmin op evidentie gebaseerd.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Betahistine: ziekte van Ménière (zie rubriek “Plaatsbepaling”).

Contra-indicaties

- Feochromocytoom.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn.
- Gastro-intestinale stoornissen: een dosisverlaging of inname tijdens de maaltijd verbetert de gastro-intestinale tolerantie.
- Rash, jeuk.

Zwangerschap en borstvoeding

- Betahistine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit product tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

17.2.2. Vertigo (draaiduizeligheid)

Plaatsbepaling

- Cinnarizine (*zie 1.10.*) en flunarizine (*zie 10.9.2.1.*) hebben eigenschappen van calciumantagonisten en sederende H_1-antihistaminica; ze worden soms, op basis van beperkte evidentie, voorgesteld bij vertigo bij volwassenen. Het mogelijke voordeel moet worden afgewogen tegen de eventuele ongewenste effecten. bv. sedatie, extrapiramidale symptomen, depressieve gevoelens.[11]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van symptomen van vertigo met verschillende oorzaken bij volwassenen (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- Cinnarizine + dimenhydrinaat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Cinnarizine + dimenhydrinaat: slaperigheid, hoofdpijn, droge mond, buikpijn; zelden extrapiramidale symptomen soms geassocieerd met depressieve gevoelens.

Zwangerschap en borstvoeding

- Cinnarizine + dimenhydrinaat: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit preparaat tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Cinnarizine en dimenhydraat hebben anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).
- Dimenhydraat vereist bijzondere aandacht in geval van matige nierziekte, wat vaker het geval is bij oudere personen (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat er niet genoeg bewijs is van een gunstige risico-batenverhouding.

17.2.3. Reisziekte

Plaatsbepaling

- Ter preventie van bewegingsziekte (reisziekte) kan medicatie overwogen worden mits afwegen van de voor- en nadelen (vooral in verband met sederende en anticholinerge effecten) [*zie Folia mei 2023*].

- Sederende H_1-antihistaminica met een anti-emetisch effect [*zie 12.4.1.*] toegediend ½ tot 1 uur vóór het vertrek; o.a. meclozine, difenhydramine en dimenhydrinaat werden gebruikt in studies. Bij langdurende reizen kan na enkele uren een tweede dosis overwogen worden.
- Met cinnarizine [*zie 1.10.*], een piperazinederivaat met H_1-antihistaminerge eigenschappen, zijn eveneens studies bij bewegingsziekte.
- Domperidon en metoclopramide [*zie 3.4.1.*] zijn niet doeltreffend bij reisziekte.

- Gember (poeder) (niet als geneesmiddel beschikbaar in België) wordt soms voorgesteld bij reisziekte, maar de studies zijn niet recent en van geringe kwaliteit en ze geven geen eenduidige resultaten.[12]

Oudere patiënten

- Sommige H_1-antihistaminica en cinnarizine hebben anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).
- Dimenhydraat vereist bijzondere aandacht in geval van matige nierziekte, wat vaker het geval is bij oudere personen (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel voor de behandeling van reisziekte is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

17.3. Rinitis en sinusitis

In dit hoofdstuk worden orale middelen, nasale middelen en middelen voor inhalatie besproken.
Behandelopties voor chronische rinosinusitis met neuspoliepen omvatten lokale medicatie (voornamelijk intranasale corticosteroïden en neusspoelingen), systemische medicatie (waaronder biologische middelen) en chirurgie.
Sommige monoklonale antilichamen (voor subcutaan gebruik) worden gebruikt voor bepaalde ernstige vormen van rinosinusitis. Dupilumab wordt besproken bij *12.3.2.2.2.*, mepolizumab bij *12.3.2.2.3.*, omalizumab bij *12.4.3.* en tezepelumab bij *12.3.2.7.8.*.

17.3.1. Orale middelen

Worden hier besproken :
- orale vasoconstrictoren,
- associaties van een orale vasoconstrictor + een H_1-antihistaminicum,
- diverse geneesmiddelen.

Orale H_1-antihistaminica in enkelvoudige preparaten worden besproken in *12.4.1.*.

Plaatsbepaling

- De risico-batenverhouding van systemische vasoconstrictoren is zeer controversieel (*zie Folia november 2023*).
- In de richtlijn acute rinosinusitis van WOREL staat dat het orale gebruik van antihistaminica met of zonder decongestiva niet wordt aangeraden wegens het beperkte bewijs en de mogelijke bijwerkingen. Bij kinderen wordt het gebruik afgeraden omwille van de ernstige bijwerkingen.[13]
- Met deze preparaten is grote voorzichtigheid aangewezen gezien de mogelijke ongewenste effecten, vooral bij ouderen en adolescenten (bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn deze middelen gecontra-indiceerd).[14 15]
- Sommige preparaten bevatten naast een vasoconstrictor ook een H_1-antihistaminicum of paracetamol. Men moet rekening houden met de ongewenste effecten van de verschillende bestanddelen en met het risico op overdosering bij gebruik van een andere specialiteit die dezelfde molecule bevat.
- Sommige monoklonale antilichamen (voor subcutaan gebruik) hebben als indicatie: aanvullende therapie bij intranasale corticosteroïden voor de behandeling van volwassenen met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen voor wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt: dupilumab (*12.3.2.2.2.*), mepolizumab (*12.3.2.2.3.*), omalizumab

(*12.4.3.*) en tezepelumab (*12.3.2.7.8.*).[16]

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Hartritmestoornissen, coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen en ernstige of niet-gecontroleerde hypertensie.
- Hyperthyreoïdie.
- Personen die MAO-inhibitoren gebruiken of in de afgelopen 14 dagen hebben ingenomen.
- Voor sommige specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie vermeld in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP.

Ongewenste effecten

- Vasoconstrictoren: zelfs bij therapeutische doses ernstige systemische ongewenste effecten zoals hypertensie, aritmieën, convulsies, psychose en hallucinaties, urineretentie, ischemische optische neuropathie; zelden hartinfarct, CVA en ischemische colitis.
- H_1-antihistaminica: o.a. slaperigheid (*zie 12.4.1.*).
- Echinacea purpurea: gemelde gevallen van ernstige overgevoeligheidsreacties (bv. syndroom van Stevens-Johnson, oedeem van Quincke, astma, anafylactische shock).
- Pelargonium sidoides: gastro-intestinale klachten (bv. nausea, buikpijn, diarree), epistaxis (zelden), bloedingen van het tandvlees (zelden), anafylaxie (zeer zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Vasoconstrictoren:
  - Orale vasoconstrictoren moeten worden vermeden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
  - Vasoconstrictoren: vermindering van de utero-placentaire bloedvoorziening; prikkelbaarheid en tachycardie bij de foetus.
  - **Pseudo-efedrine: af te raden tijdens de zwangerschap wegens teratogeniteit (gastroschisis).**
- H_1-antihistaminica:
  - Sederende H_1-antihistaminica worden afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding omdat ze onderdrukking van de ademhaling bij de pasgeborene en sedatie bij zowel de pasgeborene als de zuigeling kunnen veroorzaken.
  - Van de niet-sederende H_1-antihistaminica zijn (levo-)cetirizine en (des)loratadine de meest veilige moleculen voor gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Paracetamol:
  - Volgens onze bronnen kan paracetamol worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
  - Toch werden zeldzame gevallen van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus gemeld bij het gebruik van paracetamol tijdens het 3^{e} trimester van de zwangerschap, vooral bij doses van minstens 1,5 g/dag. Bij het gebruik van paracetamol tijdens het 3^{e} trimester van de zwangerschap moet de risico-batenverhouding worden afgewogen.
- Echinacea purpurea en Pelargonium sidoides: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (weinig of geen informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Met deze preparaten is grote voorzichtigheid aangewezen bij oudere personen, gezien de mogelijke cardiovasculaire en centrale ongewenste effecten.
- Sommige H_1-antihistaminica hebben anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).

- Pseudo-efedrine en cetirizine vereisen bijzondere aandacht in geval van matige/ernstige nierziekte, wat vaker het geval is bij oudere personen (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Verhoogd risico van tachycardie en hypertensie door sympathicomimetica bij associëren met een MAO-inhibitor of een tricyclisch antidepressivum.
- Risico van vasoconstrictie en acute hypertensieve crisis bij associëren met een nasale vasoconstrictor.
- Associaties die paracetamol bevatten: risico van paracetamolintoxicatie wanneer de patiënt zich niet bewust is van de aanwezigheid van paracetamol in het preparaat en dit combineert met een maximale dosis paracetamol.

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van ischemische optische neuropathie dient de behandeling met pseudo-efedrine te worden stopgezet als er sprake is van verlies of vermindering van het gezichtsvermogen of scotomen.
- Gezien het risico van posterior reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS), moet pseudo-efedrine daonmiddellijk worden gestopt indien er alarmsymptomen optreden: plots optredende hoofdpijn of donderslaghoofdpijn (*thunderclap headache*), nausea, braken, verwardheid, convulsies en/of visusstoornissen (*zie Folia maart 2024*).

17.3.1.1. Orale vasoconstrictoren

Plaatsbepaling

- De risico-batenverhouding van systemisch gebruikte vasoconstrictoren is erg controversieel. Evidentie is beperkt en ze kunnen ernstige ongewenste effecten veroorzaken.[13]

17.3.1.2. Orale vasoconstrictor + H_1-antihistaminicum

Plaatsbepaling

- De risico-batenverhouding van systemisch gebruikte vasoconstrictoren is erg controversieel. Evidentie is beperkt en ze kunnen ernstige ongewenste effecten veroorzaken. Bovendien zijn er geen overtuigende argumenten om het oraal gebruik van antihistaminica met of zonder decongestiva aan te raden.[13]

17.3.1.3. Orale vasoconstrictor + analgeticum

Plaatsbepaling

- De risico-batenverhouding van systemisch gebruikte vasoconstrictoren is erg controversieel. Evidentie is beperkt en ze kunnen ernstige ongewenste effecten veroorzaken.

17.3.1.4. Fytotherapeutische orale middelen bij rinitis

Er wordt geen dosering gegeven aangezien deze middelen geen onderbouwde plaats hebben.

17.3.2. Nasale middelen

Worden hier besproken:
- zoutoplossingen,
- nasale vasoconstrictoren,
- nasale middelen bij allergische rinitis,
- varia.

17.3.2.1. Zoutoplossingen

Het gaat om isotone natriumchloride-oplossingen voor het spoelen van de neus. Er zijn geen zoutoplossingen meer geregistreerd als geneesmiddel in België, maar er zijn veel zoutoplossingen beschikbaar als medisch hulpmiddel.

Plaatsbepaling

- Zeker bij jonge kinderen is indruppelen of spoelen van de neus met een isotone ("fysiologische") zoutoplossing te verkiezen boven een vasoconstrictor omdat het geen ongewenste effecten heeft.[17] Een goede toedieningstechniek is noodzakelijk.
- Het spoelen van de neus met een isotone zoutoplossing wordt in de klinische richtlijn van WOREL voorgesteld als een van de geschikte symptomatische behandelingen ter verlichting van neuscongestie bij acute rinosinusitis.[13]

17.3.2.2. Nasale vasoconstrictoren

Nafazoline monopreparaat is niet meer gecommercialiseerd sinds juli 2025.

Plaatsbepaling

- Deze middelen worden voorgesteld bij de aanpak van acute rinosinusitis bij volwassenen; ze mogen maximaal 5 dagen gebruikt worden.[14]
- Nasale vasoconstrictoren moeten worden vermeden bij kinderen, want bij hen werd geen werkzaamheid aangetoond.[13]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van neuscongestie, bv. bij rinitis en sinusitis.

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 12 jaar: niet-pediatrische sprays en neusdruppels die vasoconstrictoren bevatten.
- Kinderen jonger dan 7 jaar: alle neuspreparaten op basis van efedrine, fenylefrine, nafazoline en tramazoline.

Ongewenste effecten

- *Rebound* neuscongestie, medicamenteuze rinitis en soms atrofie van het neusslijmvlies (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Systemische effecten (hypertensie, centrale effecten zoals excitatie tot convulsies), vooral bij kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap, de borstvoeding of het kind verwacht.
- Hooggedoseerde vasoconstrictor: verminderde utero-placentaire bloedvoorziening, tachycardie en prikkelbaarheid bij de foetus.
- Nafazoline en oxymetazoline: bij langdurig en overmatig gebruik is vroegtijdige vernauwing van de ductus arteriosus gemeld.
- Tijdens de periode van borstvoeding krijgen xylometazoline en oxymetazoline de voorkeur boven tramazoline.

Oudere patiënten

- Met deze preparaten is grote voorzichtigheid aangewezen bij oudere patiënten gezien de mogelijke ongewenste effecten.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de

risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Hoewel de systemische concentratie laag is, bestaat er een risico van tachycardie en hypertensie door sympathicomimetica bij associëren met een MAO-inhibitor of een tricyclisch antidepressivum.

Bijzondere voorzorgen

- Deze preparaten mogen niet te frequent (maximaal 3 maal daags) en vooral niet langdurig (maximaal 5 dagen) gebruikt worden: *rebound* neuscongestie bij het stoppen van de behandeling zet de patiënt aan tot het blijven gebruiken van het geneesmiddel, met uiteindelijk *rhinitis medicamentosa*.

17.3.2.3. Nasale middelen bij allergische rinitis

Plaatsbepaling

- In de SKP's van preparaten die een corticosteroïd of een H1-antihistaminicum bevatten, staat allergische rinitis vermeld bij de indicaties. Het effect van nasale corticosteroïden is groter dan dat van de H1-antihistaminica, maar wordt vaak pas na enkele dagen bekomen.[18] Nasale corticosteroïden verlichten ook de symptomen van allergische conjunctivitis.[19] Er zijn geen belangrijke verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende corticosteroïden onderling.[20 18]
- Decongestiva hebben een tijdelijk symptomatisch effect op de symptomen van allergische rinitis, maar worden niet aanbevolen in de klinische praktijkrichtlijnen omdat het gebruik ervan niet onderbouwd is met klinische studies.[21]
- Bij acute, niet-allergische rinitis/rinosinusitis raden sommige klinische praktijkrichtlijnen aan om preparaten te gebruiken die een corticosteroïd of een H_1-antihistaminicum bevatten in geval van langdurige klachten van neuscongestie (langer dan 7 dagen). Dit is een offlabel gebruik.[22] Verschillende klinische studies valideren het gebruik van intranasale corticosteroïden bij chronische rinosinusitis (offlabel gebruik).[23]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van de symptomen van seizoensafhankelijke of seizoensonafhankelijke allergische rinitis.
- Behandeling van neuspoliepen.

Ongewenste effecten

- Corticosteroïden: epistaxis en irritatie die deels te voorkomen zijn door goede toedieningstechniek (hoofd vooroverbuigen en weg van het neustussenschot verstuiven).
- Antihistaminica: hoofdpijn, smaakstoornissen, epistaxis, lokale pijn, sinusitis, keelpijn, hoest, nausea, vertigo, vermoeidheid en slaperigheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap, de borstvoeding of het kind verwacht.

Oudere patiënten

- Bij ouderen met allergische en niet-allergische rinitis heeft lokale behandeling de voorkeur omdat die veel minder systemische ongewenste effecten veroorzaakt.
- Een goede toedieningstechniek is extra belangrijk bij oudere patiënten die anticoagulantia gebruiken, vanwege het grotere risico op epistaxis.
- Wordt de rinitis veroorzaakt door medicatie, dan zoekt men naar een alternatief dat geen klachten veroorzaakt. Voorbeelden van geneesmiddelen die rinitisklachten kunnen geven zijn (bij langdurig

gebruik) lokale decongestiva, acetylsalicylzuur en andere NSAID's, ACE-inhibitoren, diuretica, calciumkanaalblokkers, fosfodiësterase-inhibitoren, amitriptyline, risperidon en sommige alfa- en bètablokkers.
- Sommige H_1-antihistaminica hebben anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).
- Levocabastine vereist bijzondere aandacht in geval van ernstige nierziekte, wat vaker het geval is bij oudere personen (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool "80+" ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Fluticason is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Nasaal toegediende corticosteroïden en antihistaminica:
  - Voor elk gebruik de flacon goed schudden.
  - Om lokale ongewenste effecten te beperken is een goede toedieningstechniek belangrijk: hoofd vooroverbuigen, weg van het neustussenschot verstuiven en tijdens het verstuiven de spray goed opsnuiven.

17.3.2.3.1. Corticosteroïden

17.3.2.3.2. H_1-antihistaminica

17.3.2.3.3. Corticosteroïden + H_1-antihistaminica

17.3.2.4. Combinatiepreparaten voor nasaal gebruik

Plaatsbepaling

- Sommige producten die in het oog gebruikt worden, kunnen ook in de neus aangebracht worden (*zie 16. Oftalmologie*; de mogelijkheid van gebruik in de neus wordt vermeld bij de producten).
- Lokale antibiotica dienen niet in eerste instantie te worden gebruikt.[23]
- Anticholinergica voor nasaal gebruik zijn een optie als adjuverende therapie met corticoïden in de symptomatische behandeling van hardnekkige loopneus of allergische rinitis.[21]
- Bepaalde associaties bevatten allergiserende bestanddelen.
- Er is geen evidentie voor de werkzaamheid van preparaten die antibiotica of corticosteroïden bevatten.
- Framycetine heeft een ongunstige risico-batenverhouding: er zijn geen gegevens over de doeltreffendheid bij lokale toepassing en er is een risico van anafylactische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap, de borstvoeding of het kind verwacht.
- Hooggedoseerde vasoconstrictor: verminderde utero-placentaire bloedvoorziening, tachycardie en prikkelbaarheid bij de foetus.
- Nafazoline: bij langdurig en overmatig gebruik is vroegtijdige vernauwing van de ductus arteriosus gemeld.

Oudere patiënten

- Nasale vasoconstrictoren: grote voorzichtigheid met deze preparaten is aangewezen bij ouderen gezien de mogelijke ongewenste effecten.
- Ipatropium en dimetindeen hebben anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).

Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Zie *17.3.2.2. en 17.3.2.3.*

17.3.3. Inhalatiemiddelen

Plaatsbepaling

- Er bestaat weinig of geen informatie over de werkzaamheid van inhalatiemiddelen bij de behandeling van verkoudheid.[24]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van verkoudheid, neuscongestie en met verkoudheid geassocieerde hoest (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*)

Contra-indicaties

- Astma.
- Antecedenten van convulsies of van epilepsie.
- Kinderen jonger dan 3 jaar.

Ongewenste effecten

- Lokale irritatie en allergische reacties bij contact van de preparaten met de huid en de ogen.
- Laryngospasme bij inhalatie van bepaalde van deze middelen (o.a. levomenthol), vooral bij kinderen.
- Ernstige ongewenste effecten bij accidentele orale inname.
- Kamfer: ernstige tot zelfs fatale intoxicaties bij accidentele orale inname.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vicks Vaporub (enkel SKP): het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Correct gebruik moet duidelijk worden uitgelegd (bv. opletten voor brandwonden met heet water en niet aanbrengen op een beschadigde huid, op de slijmvliezen, in de neus of op het gezicht).

Posologie

- Er wordt geen dosering vermeld omdat de plaats van deze middelen niet vaststaat.

17.4. Orofaryngale aandoeningen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- zuigtabletten,
- sprays en mondspoelingen,
- middelen bij xerostomie,
- middelen bij speekselvloed.

Vele preparaten gebruikt bij orofaryngale aandoeningen zijn niet als geneesmiddel geregistreerd; deze worden hier niet vermeld.

Plaatsbepaling

- Het bewijs van doeltreffendheid en het nut van lokale therapie met analgetica bij orofaryngale aandoeningen zijn beperkt.[25]
- Er is geen bewijs van doeltreffendheid van lokale antibiotica en antiseptica ter hoogte van de orofarynx.
- In sommige gevallen van streptokokkenangina en tandabces kan toediening van β-lactamantibiotica langs algemene weg aangewezen zijn (BAPCOC) (*zie 11.1.1.*).
- Bij schimmelinfecties van de mond worden nystatine (*zie 11.2.1.*) en miconazol (*zie 11.2.3.*) lokaal gebruikt; alleen na falen van een lokale behandeling of bij hoogrisicopatiënten is systemische behandeling aangewezen.[26]
- Over het algemeen genezen aften vanzelf en is er geen behandeling nodig. Bij hevige pijn of moeilijkheden met eten of drinken kan een lokale behandeling met lidocaïne verlichting bieden, hoewel het bewijs hiervoor beperkt is.[27] Bij onvoldoende respons bevelen sommige bronnen een kortdurend gebruik van lokale corticosteroïden aan (geneesmiddelen niet in België beschikbaar), maar de doeltreffendheid hiervan steunt niet op kwalitatief hoogwaardige studies.[27]
- Bij ernstige, plots optredende aften is het uitsluiten van systemische aandoeningen (bv. syndroom van Behçet, inflammatoir darmlijden, coeliakie, virale infecties zoals HIV of herpes) en reacties op geneesmiddelen (bv. NSAID's, β-blokkers, ACE-inhibitoren) belangrijk. De aanwezigheid van terugkerende aften kan ook een aanwijzing zijn voor een tekort aan vitamine B_{12}, foliumzuur of ijzer.[28]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Pijnlijke aandoeningen ter hoogte van mond en farynx: stomatitis, aften, gingivitis.
- Lidocaïne-oplossing: bij oesofagoscopie en gastroscopie, en bij pijnlijke aften.

Contra-indicaties

- Kinderen (< 6 jaar) voor de meeste producten.
- Preparaten met lidocaïne: ernstige letsels van de mondmucosa.
- Flurbiprofen: deze van de NSAID's (*zie 9.1.*) en gebruik bij kinderen; ernstige nierinsufficientie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Allergische reacties, zeker met lokale anesthetica, zelden met nystatine.
- Lokale anesthetica: slikstoornissen.
- Benzydamine: ook zelden: bronchospasme, laryngospasme, angio-oedeem, nausea, braken, gevoelloosheid in de keelholte en de mond, droge mond, jeuk en fotosensibiliteit.
- Chloorhexidine: reversibele verkleuring van de tandaanslag en de tong, droge mond, irritatie van het mondslijmvlies, pijn in de mond, ageusie/dysgeusie.
- Flurbiprofen:
  - De hoeveelheid flurbiprofen in zuigtabletten en spray is laag. Bepaalde ernstige ongewenste effecten blijven echter mogelijk, ongeacht de ingenomen dosis (bv. allergische reacties).
  - Mondirritatie, het gevoel van een droge mond, paresthesie van de mond, aften, spijsverteringssymptomen (bv. buikpijn, nausea, braken, diarree, flatulentie, dyspepsie), dysgeusie, hoofdpijn, vertigo, rash.
  - Gevallen van het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse werden eveneens gemeld.

Interacties

- Chloorhexidine is onverenigbaar met anionische bestanddelen (die vaak aanwezig zijn in traditionele tandpasta's).
- Flurbiprofen is een substraat van CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

- Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Chloorhexidine en lidocaïne: de gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Amylmetacresol, dichloorbenzylalcohol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Benzydamine en flurbiprofen:
  - Eerste trimester:
    - Bij kortdurend gebruik van de gebruikelijke doses lijkt het risico zeer klein.
    - Beperkt risico op spontane abortus en teratogeniteit.
  - Tweede (en derde) trimester:
    - Herhaald of langdurig gebruik is af te raden.
    - Vanaf 20 weken zwangerschap is bij hoge doseringen en lang gebruik verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden.
  - Derde trimester:
    - NSAID's zijn gecontra-indiceerd.
    - Risico van verlenging van de zwangerschap en van de partus, van bloedingen bij de moeder, foetus en pasgeborene, van foetale oligurie, van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus, en van pulmonale hypertensie.
    - Risico van nierinsufficiëntie en van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus (zelfs bij kortdurend gebruik).
  - De gegevens over gebruik tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend volgens onze bronnen (geen aanwijzingen van ongewenste effecten bij het kind).

Oudere patiënten

- In geval van orofaryngale candidose is het nuttig om alle onderliggende oorzaken te onderzoeken en te behandelen (bv. slechte hygiëne van een kunstgebit, droge mond, roken,...). Blijkt een behandeling nodig, dan is het raadzaam om tegelijkertijd het kunstgebit te desinfecteren. Voor de geselecteerde behandeling bij orofaryngale candidose, *zie 11.2.3.*.
- Bij pijnlijke aftose in de mond die slecht wordt verdragen (en die bijvoorbeeld bij oudere personen het vermogen om te eten beïnvloedt), kan lokale toepassing van lidocaïne worden overwogen.
- Flurbiprofen vraagt bijzondere aandacht bij ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool "80+" ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Er worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd voor de behandeling van pijn als gevolg van aften bij oudere patiënten. Zie daarvoor *18.2.*.

Bijzondere voorzorgen

- Men moet vermijden letsels van onduidelijke aard langdurig symptomatisch te behandelen, om de diagnose van ernstige aandoeningen niet te vertragen.
- Antiseptische mondspoelingen zijn te mijden bij patiënten die bestraald worden of in het verleden bestraald werden in het hoofd-halsgebied, wegens gevaar voor mucosale erosie.
- Mondspoelingen op basis van alcohol: langdurig gebruik moet worden vermeden, sommige studies suggereren een verhoogd risico van mondkanker.
- Povidon-jood: niet langdurig gebruiken wegens risico van joodresorptie.

- Chloorhexidine:
  - In geval van afschilfering van het mondslijmvlies kan het gebruik van chloorhexidine doorgaans worden voortgezet door de oplossing met 50% te verdunnen. Soms is het noodzakelijk de behandeling te staken.
  - Verkleuring van de tandplaque kan worden vermeden door eerst de tanden te poetsen met een klassieke tandpasta en daarna pas chloorhexidine te gebruiken.
  - Gezien de onverenigbaarheid met anionische bestanddelen die vaak aanwezig zijn in traditionele tandpasta's: de tanden poetsen ofwel voordat chloorhexidine wordt gebruikt (en goed de mond spoelen), ofwel los van het gebruik van chloorhexidine.
- Orofaryngale lidocaïne: anesthesie van de tong of van de mond- en keelholte (zoals bij een mondspoeling) geeft een risico op onbedoeld slikken of bijten. Het is verstandig om de oplossing enkel aan te brengen op de pijnlijke letsels of om niet te eten of te drinken zolang het verdovende effect aanhoudt.
- Benzydamine: bij patiënten met astma en chronische obstructieve longlijden is voorzichtigheid geboden vanwege het risico op het optreden van bronchospasmen. Vanwege de mogelijke plaatselijk verdovende werking (SKP) bestaat er een risico op onbedoeld slikken of bijten. Het is verstandig om de oplossing enkel aan te brengen op de pijnlijke letsels of om niet te eten of te drinken zolang het verdovende effect aanhoudt.

17.4.1. Zuigtabletten

17.4.2. Sprays en mondspoelingen

17.4.3. Middelen bij xerostomie

Plaatsbepaling

- Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (*zie Inl.6.2.3.*) zijn de belangrijkste oorzaak van een droge mond.
- Cholinomimetica zoals pilocarpine worden gebruikt bij speekseltekort bij nog functionele speekselklieren (bv. bij het syndroom van Sjögren).[29] Deze geneesmiddelen zijn niet aangewezen na bestraling van de speekselklieren.
- Er bestaat op dit ogenblik geen specialiteit meer op basis van pilocarpine voor systemisch gebruik. Pilocarpine kan magistraal voorgeschreven worden (pilocarpinehydrochloride 5 mg per gelule).
- Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van anetholtrithion. Het is niet meer gecommercialiseerd sinds maart 2026.
- Er bestaan verschillende soorten speekselvervangers en mondbevochtigers; deze zijn niet als geneesmiddel geregistreerd en worden hier niet vermeld. De werkzaamheid van deze producten is weinig onderbouwd.[30]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anetholtrithion wordt voorgesteld bij speekseltekort bij nog functionele speekselklieren (maar zie *"Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- Pilocarpine: urogenitale of gastro-intestinale obstructie.
- Anetholtrithion: galwegobstructie, ernstige icterus (SKP).

Zwangerschap en borstvoeding

- Anetholtrithion (enkel SKP): het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dit

product tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Xerostomie (droge mond) komt vaker voor bij ouderen, meestal door geneesmiddelen met een anticholinerge werking, maar ook door antidepressiva, antihypertensiva (diuretica, alfablokkers, centraal werkende antihypertensiva), benzodiazepines, antihistaminica, antiparkinson-middelen, opioïden, antitumorale middelen, protonpompinhibitoren, …

Ongewenste effecten

- Pilocarpine: cholinerge stimulatie met nausea, braken, zweten, speekselvloed, onwillekeurige mictie of defecatie, bronchospasme, bradycardie, hypotensie.

17.4.4. Middelen bij speekselvloed

Plaatsbepaling

- Glycopyrronium, een anticholinergicum in de vorm van siroop, heeft als indicatie (SKP) de behandeling van ernstige speekselvloed bij kinderen en adolescenten met chronische neurologische aandoeningen.
- In bepaalde situaties kan glycopyrronium ook worden gebruikt bij volwassenen (bv. in geval van amyotrofe laterale sclerose), hoewel die indicaties niet worden vermeld in de SKP.[31]
- Anticholinerge ongewenste effecten treden frequent op. Glycopyrronium moet voorbehouden worden voor ernstige speekselvloed, en dit intermitterend en kortdurend.[31]
- Andere behandelingen worden soms voorgesteld, vaak *off-label*, zoals andere anticholinergica of botulinetoxine.[31]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Glycopyrronium: ernstige speekselvloed bij kinderen en adolescenten met neurologische aandoeningen.

Contra-indicaties

- *Zie Inl.6.2.3.*
- Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Zeer frequent: monddroogte, obstipatie, gastro-intestinale stoornissen, urineretentie, warmte-opwellingen, neuscongestie (*zie ook Inl.6.2.3.* voor de ongewenste effecten van de anticholinerica).
- Gedragsstoornissen.

Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen, zoals sommige antidepressiva, H_1-antihistaminica en antipsychotica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Topiramaat: risico van versterken van topiramaat-geïnduceerde oligohidrose en hyperthermie.
- Bij associëren met opioïden: risico van ernstige obstipatie of depressie van het centraal zenuwstelsel.
- Verminderd effect van gastroprokinetica.

Zwangerschap en borstvoeding

- De kans op problemen tijdens de borstvoeding is klein met glycopyrronium wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding verwacht.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van glycopyrronium tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Wanneer offlabel gebruik van glycopyrronium wordt overwogen bij oudere patiënten, moet rekening worden gehouden met de grote gevoeligheid van oudere patiënten voor anticholinerge effecten (bv. obstipatie, droge ogen, psychocognitieve ongewenste effecten).
- Glycopyrronium vraagt bijzondere aandacht bij matig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Glycopyrronium heeft anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Risico van slikpneumonie bij slikproblemen.
- Mogelijk verhoogd risico op luchtweginfectie en pneumonie door verdikking van de luchtwegsecreties.
- Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie moet de dosis met 30% worden verminderd.

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Otitis externa>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/40/management-approach (geraadpleegd op 2024-01-22)
2. **Rooijackers-Lemmes E. ; Van Balen FAM. ; Opstelten W. ; Wiersma Tj.**, *Otitis externa*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/otitis-externa (geraadpleegd op 2014-09)
3. **Dynamed**, *Otitis Externa>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/otitis-externa#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-03-04)
4. **Rosenfeld Richard M ; Schwartz Seth R ; Cannon C Ron ; Roland Peter S ; Simon Geoffrey R ; Kumar Kaparaboyna Ashok ; Huang William W ; Haskell Helen W ; Robertson Peter J**, *Clinical practice guideline: acute otitis externa.*, Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491310
5. **Worel**, *Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/6054?searchTerm=OTITIS%20MEDIA (geraadpleegd op 2022-02-03)
6. **BAPCOC**, *BAPCOC Gids Anti-infectieuse behandeling*, https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_gids_antiinfectieuze_behandeling_2022.pdf (geraadpleegd op 2023-11-01)
7. **Chong L. Y. ; Head K. ; Webster K. E. ; Daw J. ; Strobel N. A. ; Richmond P. C. ; Snelling T. ; Bhutta M. F. ; Schilder A. G. M. ; Brennan-Jones C. G.**, *Topical versus systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013053.pub3
8. **BMJ Best Practice**, *Otitis media with effusion>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000306/management-approach (geraadpleegd op 2026-05-18)
9. **BMJ Best Practice**, *Cerumen impaction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1032/management-approach (geraadpleegd op 2025-03-20)
10. **BMJ Best Practice**, *Meniere's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/155/management-approach (geraadpleegd op 2024-01-22)
11. **BMJ Best Practice**, *Benign paroxysmal positional vertigo>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/73/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-03-25)
12. **De Jong J. ; Verduijn M.M.**, *Reisziekte*, NHG-Richtlijnen, 2017
13. **Worel**, *Richtlijn acute rinosinusitis*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B"PublicationId"%3A"13d7ff8f-7966-473c-a36b-afda008668b5"%2C"SessionId"%3A"f39e0134-d5ae-43b3-920d-7f47377600be"%2C"pJumpFrom"%3A"Overview"%7D (geraadpleegd op 2023-03-14)
14. **BMJ Best Practice**, *Common cold> Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/252/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-23)
15. **Dynamed**, *Pseudoephedrine>Medication Safety*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/pseudoephedrine#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147 (geraadpleegd op

2024-01-23)
16. **BMJ Best Practice**, *Nasal polyps>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1130/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-01-23)
17. **BMJ Best Practice**, *Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/252/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-23)
18. **Dynamed**, *Allergic rhinitis>Management>Medications>Corticosteroids>Intranasal Corticosteroids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-rhinitis#INTRANASAL_CORTICOSTEROIDS (geraadpleegd op 2025-03-20)
19. **Dynamed**, *Allergic Conjunctivitis>Management>Medications>Intranasal Corticosteroids*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/allergic-conjunctivitis#INTRANASAL_MEDICATIONS (geraadpleegd op 2025-03-20)
20. **Sheikh A. ; Panesar S.S. ; Salvilla S.**, *Hay fever in adolescents and adults*, BMJ Clin Evid, 2009, http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/0509/overview.html
21. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-25)
22. **Worel**, *Guide de pratique clinique rhinosinusite aiguë*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%2213d7ff8f-7966-473c-a36b-afda008668b5%22%2C%22SessionId%22%3A%22f39e0134-d5ae-43b3-920d-7f47377600be%22%2C%22pJumpFrom%22%3A%22Overview%22%7D (geraadpleegd op 2023-03-14)
23. **BMJ Best Practice**, *Chronic sinusitis without nasal polyps>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/15/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-25)
24. **Prescrire Redaction**, *Rhume : Premiers Choix Prescrire*, La Revue Prescrire, 2021
25. **BMJ Best Practice**, *Acute pharyngitis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/5/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-26)
26. **BMJ Best Practice**, *Oral candidasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/106/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2024-01-26)
27. **De Vries L. ; van den Donk M. ; Van der Weele G.**, *Aften*, NHG-Richtlijnen, 2020
28. **BMJ Best Practice**, *Recurrent aphtous stomatitis (episodic mouth ulcers)>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/564/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2025-03-20)
29. **BMJ Best Practice**, *Sjogren syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/175/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-26)
30. **Dynamed**, *Xerostomia>Management>Salivary Substitutes*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/xerostomia#SALIVARY_SUBSTITUTES (geraadpleegd op 2024-01-26)
31. **BMJ Best Practice**, *Amyotrophic lateral sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/330/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2024-01-26)

18. Anesthesie

18.1. Algemene anesthesie
18.2. Lokale anesthesie

18.1. Algemene anesthesie

Plaatsbepaling

- Toediening van anesthetica in het kader van algemene anesthesie gebeurt via inhalatie of via intraveneuze of intramusculaire injectie. De inhalatie-anesthetica zijn medische gassen en zijn niet opgenomen in het Repertorium.

18.1.1. Intraveneuze anesthetica

Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing en dosering worden dus niet gegeven.
- Ketamine intraveneus wordt offlabel gebruikt bij therapieresistente depressie[1] [2] [3] en voor de acute behandeling van ernstige suïcidale ideaties[1] [4], maar de risico-batenverhouding is nog onduidelijk. Een nasale vorm van esketamine is beschikbaar met als indicatie therapieresistente depressies, steeds in combinatie met een SSRI of SNRI (*zie 10.3.6.*).[2] [5]
- Ketamine en esketamine worden steeds vaker illegaal gebruikt.
- Thiopental (syn. thiobarbital) wordt offlabel gebruikt in het kader van euthanasie (zie *Pallialine-richtlijn*). Het wordt gebruikt in combinatie met curarisantia en eventueel midazolam als premedicatie.[6] Propofol is in geval van onbeschikbaarheid van thiopental het alternatief, eveneens offlabel, in het kader van euthanasie [*zie Folia juli 2019 en Folia december 2022*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Inductie en/of onderhoud van de algemene anesthesie.
- Esketamine: ook pijnstilling in de urgentiegeneeskunde, aanvulling op regionale of lokale anesthesie.
- Propofol: ook sedatie voor diagnostische en heelkundige procedures (alleen of in combinatie met regionale anesthesie) en sedatie van beademde patiënten op intensieve zorgen.
- Thiopental: ook, in associatie: therapieresistente convulsieve stoornissen; vermindering van de intracraniële druk.

Contra-indicaties

- Esketamine:
  - patiënten bij wie een stijging van de bloeddruk of de intracraniële druk een ernstig risico vormt
  - eclampsie en pre-eclampsie
  - als enig anestheticum bij patiënten met manifeste ischemische hartziekten.
- Ketamine:
  - ernstige cardiovasculaire stoornissen, ernstige hypertensie
  - toename van de druk van het cerebrospinaal vocht en ernstige intracraniale aandoeningen
- Propofol: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Thiopental: acuut astma, respiratoire obstructie, ernstige shock, myotone dystrofie.

Ongewenste effecten

- Risico van afhankelijkheid en misbruik.
- Ketamine en esketamine: stijging van bloeddruk en hartslag, hallucinaties, angst, agitatie, misselijkheid, braken, speekselvloed, wazig zicht.
- Etomidaat: hypotensie, hyperventilatie, braken, misselijkheid, huiduitslag.
- Propofol: pijn bij inspuiting, hoofdpijn, hypotensie, bradycardie, QT-verlenging (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*), misselijkheid, braken.
- Thiopental: aritmieën, hypotensie, respiratoire depressie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - De ervaring met intraveneuze anesthetica tijdens de zwangerschap beperkt zich grotendeels tot gebruik tijdens de bevalling. Volgens de meeste bronnen kunnen etomidaat, propofol en thiopental waarschijnlijk veilig gebruikt worden tijdens de bevalling. Met alle intraveneuze anesthetica bestaat een risico van ademhalingsdepressie bij de pasgeborene bij gebruik kort voor of tijdens de bevalling. In de SKP wordt zwangerschap geciteerd als contra-indicatie voor propofol, maar argumenten hiervoor worden niet teruggevonden in onze bronnen.
  - Over gebruik van intraveneuze anesthetica tijdens de zwangerschap (los van de bevalling) is veel minder gekend. Bij een normale eenmalige, kortdurende narcose (< 3 u) worden geen nadelige effecten verwacht. Het effect van langdurige of herhaalde narcose tijdens de zwangerschap is onbekend. Het verwacht voordeel voor de moeder moet steeds afgewogen worden tegen het mogelijke nadeel voor de foetus.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van esketamine en ketamine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de meeste bronnen wordt het gebruik ervan afgeraden tijdens de zwangerschap. Gezien hun bloeddrukverhogend effect mogen esketamine en ketamine zeker niet gebruikt worden bij patiëntes met (pre-)eclampsie.
- Borstvoeding:
  - Hoewel de SKP's van de meeste producten afraden borstvoeding te geven de eerste 12 tot 24 u na het toedienen van intraveneuze anesthetica, stellen de meeste van onze bronnen dat de hoeveelheid geneesmiddel die terechtkomt in de moedermelk gering is en dat borstvoeding hervat mag worden van zodra de moeder voldoende bij bewustzijn is om haar kind zelf aan te leggen.

Interacties

- Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken: verhoogd risico op onderdrukking van het centrale zenuwstelsel.
- Ketamine en esketamine:
  - Bij gelijktijdig gebruik van tramadol in hoge doses: risico van ademhalingsdepressie.
  - Bij gelijktijdig gebruik met bloeddrukverhogende geneesmiddelen (psychostimulantia, ergotderivaten, thyroïdhormonen, vasopressine, MAO-inhibitoren): verhoogd risico van hypertensie en tachycardie.
  - Bij gelijktijdig gebruik met xanthinederivaten: verhoogd risico van convulsies.
  - Ketamine en esketamine zijn substraten van CYP2B6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Propofol:
  - Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
  - Propofol is een substraat van CYP2B6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Thiopental:
  - Toegenomen risico van hypotensie en aritmieën bij associëren met tricyclische antidepressiva.

- Toegenomen risico van hypotensie bij associëren met andere middelen die hypotensie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld ACE-inhibitoren en sartanen, fenothiazine-antipsychotica, diuretica, methyldopa, moxonidine, nitraten, vasodilaterende antihypertensiva en alfa-blokkers.

18.1.2. Opioïden gebruikt in het kader van anesthesie

Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing en dosering worden dus niet gegeven.
- De opioïden alfentanil, fentanyl, remifentanil en sufentanil worden intraveneus gebruikt in het kader van anesthesie en worden hier besproken. Andere opioïden gebruikt in de aanpak van pijn (met inbegrip van fentanyl transdermaal en sufentanil sublinguaal) worden besproken in *8.3.*. Van de daar vermelde geneesmiddelen heeft enkel piritramide ook pijnstilling tijdens anesthesie als indicatie.

Ongewenste effecten

- Duizeligheid, sedatie.
- Nausea, braken.
- Bradycardie of tachycardie, aritmie; hypotensie of hypertensie.
- Ademhalingsdepressie, apneu.
- Spiertrekkingen, rillingen, spierrigiditeit.
- Jeuk.
- Zelden: anafylactische reacties, hartstilstand, ademhalingsstilstand.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van opioïden gebruikt in het kader van anesthesie tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Gebruik kort voor of tijdens de bevalling kan leiden tot sufheid en ademhalingsdepressie bij het pasgeboren kind.
- Er zijn weinig gegevens over de veiligheid van opioïden gebruikt in het kader van anesthesie tijdens de borstvoeding. Volgens de meeste bronnen leidt kortdurend gebruik van opioïden door de moeder niet tot ongewenste effecten bij het kind, dat best wel gemonitord wordt voor deze ongewenste effecten. In de meeste SKP's wordt borstvoeding veiligheidshalve evenwel afgeraden de eerste 24u na toediening van opioïden in het kader van anesthesie.

Interacties

- Verhoogd risico van ademhalingsdepressie en sedatie bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.
- Verhoogd risico van sedatie en ademhalingsdepressie bij gelijktijdig gebruik van gabapentine of pregabaline.
- Fentanyl: serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotonerge werking (vooral MAO-inhibitoren of SSRI's) (*zie Inl.6.2.4.*).
- Alfentanil en fentanyl zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Alfentanil en fentanyl zijn ook substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

18.1.3. Curarisantia (neuromusculaire blokkers)

Curarisantia beletten de prikkeloverdracht van motorische zenuwimpulsen naar de skeletspieren (neuromusculaire blokkade), waardoor spierrelaxatie ontstaat. Er zijn twee types curarisantia: de depolariserende (suxamethonium) en de niet-depolariserende (atracurium, cisatracurium, mivacurium, rocuronium). De depolariserende neuromusculaire blokker suxamethonium werkt sneller dan de niet-depolariserende neuromusculaire blokkers, maar heeft een kortere werkingsduur.

Mivacurium is niet meer gecommercialiseerd sinds november 2025.

Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing en dosering worden dus niet gegeven.
- Niet-depolariserende curarisantia worden offlabel gebruikt bij euthanasie (zie *Pallialine-richtlijn*). Ze worden gebruikt in combinatie met thiopental (of propofol) en eventueel midazolam als premedicatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Spierrelaxatie bij anesthesie.

Ongewenste effecten

- Hypotensie, bradycardie.
- Erytheem.
- Zeer zelden anafylactische reactie, hartstilstand.
- Suxamethonium: ook spierstijfheid, verhoging van de intra-oculaire en intracraniële druk.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van deze geneesmiddelen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Passage door de placenta is wellicht beperkt, waardoor deze middelen tijdens de zwangerschap in een zo laag mogelijke dosering gebruikt mogen worden. Het gebruik van suxamethonium en rocuronium tijdens de zwangerschap is waarschijnlijk veilig volgens onze bronnen.
- Er zijn weinig gegevens over de veiligheid van deze geneesmiddelen tijdens de borstvoeding. Hun halfwaardetijd is kort en ze gaan waarschijnlijk nauwelijks over in de moedermelk, waardoor ze als veilig beschouwd worden tijdens de borstvoeding. Volgens de meeste bronnen mag de borstvoeding hervat worden van zodra de moeder weer alert is en in staat om te voeden. Sommige bronnen raden veiligheidshalve een interval aan van 3 uur tussen de laatste dosis en het hervatten van de borstvoeding.

Interacties

- Niet-depolariserende curarisantia:
  - De cholinesterase-inhibitor neostigmine kan de neuromusculaire blokkade geïnduceerd door atracurium, cisatracurium, mivacurium of rocuronium opheffen. De neuromusculaire blokkade geïnduceerd door rocuronium wordt eveneens opgeheven door sugammadex (*zie 18.1.4.*).
  - De neuromusculaire blokkade kan korter duren en minder diep zijn dan voorzien bij patiënten behandeld met cholinesteraseremmers (voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer of myasthenia gravis).
  - De neuromusculaire blokkade kan worden versterkt of verlengd door antibiotica (vooral aminoglycosiden), antiaritmica, diuretica (bv. furosemide), lithium en magnesiumhoudende preparaten.
- Depolariserende curarisantia (suxamethonium):
  - De cholinesterase-inhibitoren heffen de neuromusculaire blokkade niet op, en kunnen ze zelfs verlengen.
  - Ook risico van verlenging van de neuromusculaire blokkade met antibiotica (vooral aminoglycosiden), lithium, oestrogenen en oestrogeen-bevattende anticonceptiva.

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met *myasthenia gravis* kan het effect van curarisantia meer uitgesproken en van onvoorspelbare duur zijn.
- Curarisantia mogen (ook bij euthanasie) alleen toegediend worden bij patiënten in diepe sedatie,

aangezien ze de spieren verlammen maar geen invloed hebben op het bewustzijn.
- Een toegenomen risico van anafylactische reactie op curarisantia na voorafgaande blootstelling aan folcodine kan niet worden uitgesloten. Deze reactie kan zich voordoen tot 12 maanden na inname van folcodine. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het gebruik van curarisantia tijdens een chirurgische ingreep [*zie Folia augustus 2022 en Folia november 2022*]. De vergunning van folcodine, dat gebruikt werd als antitussivum (ook in magistraal bereide hoestsiropen) werd in maart 2023 geschrapt en sinds juli 2023 mogen geen geneesmiddelen op basis van folcodine meer afgeleverd worden in België.

18.1.4. Antagonisten van curarisantia

Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.
- Sugammadex heft de neuromusculaire blokkade door rocuronium op.
- De cholinesterase-inhibitor neostigmine heft de neuromusculaire blokkade door atracurium, cisatracurium, mivacurium of rocuronium op. Wegens belangrijke muscarine-effecten moet gelijktijdig een anticholinergicum (bv. atropine of glycopyrronium) worden toegediend. Neostigmine is in België enkel nog beschikbaar in vaste associatie met glycopyrronium. Het monopreparaat wordt evenwel ook nog gebruikt, ingevoerd uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Passage van sugammadex door de placenta is waarschijnlijk minimaal (grote molecuulmassa).
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van deze preparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Passage van sugammadex naar de moedermelk is onwaarschijnlijk (grote molecuulmassa). Volgens de SKP is er geen effect bij de zuigeling te verwachten na toediening van een eenmalige dosis aan een vrouw die borstvoeding geeft.

Interacties

- Sugammadex kan de werking van orale anticonceptiva verminderen. Bijkomende anticonceptieve maatregelen zijn nodig om doeltreffende anticonceptie te garanderen (zie SKP).

18.1.5. Sedativa in de anesthesie

Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing en dosering worden dus niet gegeven.
- Remimazolam is een intraveneus toegediend benzodiazepine met als enige indicatie sedatie bij anesthesie. Midazolam en enkele andere benzodiazepines (diazepam en lorazepam, *zie 10.1.1.*) zijn ook beschikbaar in parenteraale toediening voor deze indicatie.
- Midazolam en diazepam in parenterale toediening worden ook gebruikt voor sedatie op de afdeling intensieve zorgen.
- Parenteraal midazolam kan offlabel worden gebruikt voor palliatieve sedatie (zie *Pallialine-richtlijn*). Het is het meest bestudeerde sedativum in het kader van palliatieve sedatie.[7] [8] Midazolam kan in sommige gevallen ook offlabel worden overwogen als premedicatie bij euthanasie (zie *Pallialine-richtlijn*).
- Midazolam is ook beschikbaar in orale vorm voor het verminderen van angst, onrust en agitatie bij kinderen die een therapeutische of diagnostische procedure moeten ondergaan. De buccale vorm van midazolam voor de aanpak van langdurige convulsieve aanvallen wordt besproken in *10.1.1.*.

- Ook de α2-agonisten clonidine (*zie 1.1.2.*) en dexmedetomidine worden gebruikt als sedativa in de anesthesie, maar enkel dexmedetomidine heeft deze indicatie in de SKP; het gebruik van clonidine in deze indicatie is offlabel.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Procedurele sedatie van niet-geïntubeerde patiënten voor en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- Dexmedetomidine: ook sedatie op afdeling intensieve zorgen.
- Midazolam: ook sedatie voor en tijdens algemene anesthesie en sedatie op afdeling intensieve zorgen.

Ongewenste effecten

- Hypotensie, bradycardie; met dexmedetomidine ook hypertensie, tachycardie.
- Ademhalingsdepressie.
- Misselijkheid, braken, droge mond.
- Agitatie.
- Midazolam en remimazolam: ook hoofdpijn en duizeligheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap (onvoldoende en tegenstrijdige informatie). Het gebruik van benzodiazepines in het eerste en tweede trimester wordt in enkele studies in verband gebracht met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Meer onderzoeken zijn nodig om dit risico te bevestigen. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap: risico van respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, braken, diarree, convulsies, hard huilen).
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dexmedetomidine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - De gegevens over gebruik van kortwerkende benzodiazepines zoals midazolam en remimazolam (veel minder gegevens) tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Desondanks wordt in de SKP van beide producten toch aangeraden de borstvoeding pas 24 u na de toediening te hervatten. Men dient steeds alert te zijn voor ongewenste effecten bij het kind (o.a. sedatie, moeilijkheden bij het drinken).
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van dexmedetomidine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken: verhoogd risico op onderdrukking van het centrale zenuwstelsel.
- Midazolam is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

18.1.6. Anticholinergica in de anesthesie

Plaatsbepaling

- Deze geneesmiddelen worden hoofdzakelijk gebruikt in hospitaalmilieu. Gebruiksaanwijzing, dosering en ongewenste effecten worden dus niet gegeven.
- Atropine (*zie 1.8.4.1.*), scopolamine (syn. hyoscine) en glycopyrronium worden gebruikt als premedicatie in de anesthesie.
- Atropine en glycopyrronium worden ook gebruikt om cholinerge ongewenste effecten van antagonisten

van curarisantia tegen te gaan.
- Glycopyrronium (offlabel) en scopolamine worden in de palliatieve zorg ook toegediend in de preventie en aanpak van doodsreutel zie (*Palliaguide.be*).[9 10]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Premedicatie bij anesthesie.
- Atropine en glycopyrronium: ook tegengaan van cholinerge ongewenste effecten van antagonisten van curarisantia.
- Scopolamine: ook doodsreutel.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

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

18.1.7. Middelen bij maligne hyperthermie

Dantroleen is een spierrelaxans, gebruikt via intraveneuze infusie voor de behandeling van maligne hyperthermie bij anesthesie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Maligne hyperthermie bij anesthesie.

Ongewenste effecten

- Sufheid, diarree, nausea, spierzwakte, ernstige leverstoornissen die laattijdig kunnen optreden (waargenomen bij chronische orale behandeling van spierspasticiteit).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: risico van uterus-atonie en van hypotonie bij de pasgeborene.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk zich uit te spreken over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding. Dantroleen wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Risico van hyperkaliëmie en hartfalen bij gelijktijdige toediening met calciumantagonisten.

Bijzondere voorzorgen

- Risico van voorbijgaand gehoorverlies bij gebruik van hoge doses.

18.2. Lokale anesthesie

Lokale anesthetica zijn esters (benzocaïne, chloorprocaïne, oxybuprocaïne, procaïne, proxymetacaïne, tetracaïne)

of amiden (articaïne, bupivacaïne, levobupivacaïne, lidocaïne, mepivacaïne, prilocaïne, ropivacaïne). Een aantal zijn uitsluitend bestemd voor tandheelkundig gebruik. Middelen met lokale anesthetica voor gebruik in het oor of de keel worden in de desbetreffende hoofdstukken (*zie 17.1. en 17.4.*) vermeld. De lokale anesthetica gebruikt in het oog worden besproken in *16.5.*
Benzocaïne is niet meer gecommercialiseerd sinds januari 2026.

Plaatsbepaling

- Sommige oplossingen van lokale anesthetica bevatten adrenaline (epinefrine) als vasoconstrictor, om de resorptie vanuit de injectieplaats te vertragen en zo de duur van de lokale anesthesie te verlengen. Daarnaast kunnen de oplossingen ook een bewaarmiddel bevatten.
- Het gebruik van lokale anesthetica maakt deel uit van de aanpak van anale fissuren (*zie 3.8.2.*).[11 12]
- De preparaten op basis van lokale anesthetica voor aanwending op de huid hebben als indicatie in de SKP oppervlakkige anesthesie bij kleine ingrepen of venepunctie, of worden gebruikt bij postherpetische neuropathische pijn.[13 14]
- Articaïne heeft als indicatie in de SKP lokale anesthesie in de tandheelkundige praktijk. Het heeft een goede botpenetratie en een korte halfwaardetijd.[15]

Contra-indicaties

- Preparaten die adrenaline bevatten, zijn gecontra-indiceerd voor anesthesie van organen met een terminale circulatie zoals vingers, tenen, neus, oren en penis, wegens het gevaar voor necrose.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties met de esters (en zelden met de amides): vooral lokale reacties; anafylactische reacties zijn zeldzaam. Er is belangrijke kruisovergevoeligheid tussen de esters onderling; tussen de esters en de amiden is er weinig kruisovergevoeligheid.
- (Pseudo)allergische reacties op bewaarmiddelen zoals parabenen en bisulfieten.
- Toxiciteit t.h.v. het centrale zenuwstelsel (agitatie, angst, beven, convulsies) en het cardiovasculaire stelsel (cardiovasculaire collaps, bradycardie, hartgeleidingsstoornissen, hartstilstand): bij overdosering of bij intravasculaire injectie. Ook bij lokaal gebruik op de huid of de mucosa kan overdosering optreden.
- Articaïne: iets frequenter gerapporteerde neurotoxiciteit, waarschijnlijk te wijten aan de hogere concentraties die gebruikt worden.
- Risico van cornealetsels bij contact met de ogen.
- Preparaten met adrenaline: ook hypertensie, aritmieën en angor, vooral bij overdosering of bij intravasculaire injectie.
- Prilocaïne en benzocaïne: ook methemoglobinemie, vooral bij het kind en bij overdosering (aanbrengen op grote oppervlakken of van grote hoeveelheden, te lange applicatieduur).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: risico van ongewenste effecten bij de pasgeborene, bv. bradycardie, bij gebruik van lokale anesthetica tijdens de bevalling, zoals bij epidurale anesthesie. Met hoge doses prilocaïne is foetale methemoglobinemie gemeld.
- Borstvoeding: de meeste lokale anesthetica kunnen tijdens de borstvoeding zonder bezwaar worden gebruikt: lidocaïne, (levo)bupivacaïne, articaïne en ropivacaïne worden als waarschijnlijk veilig beschouwd; over de andere middelen zijn minder gegevens bekend.

Interacties

- Ropivacaïne en lidocaïne zijn substraten van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Levobupivacaïne en lidocaïne zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Preparaten die adrenaline bevatten, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aritmieën, coronaire ischemie, arteriële hypertensie en hyperthyreoïdie, en bij patiënten behandeld met monoamineoxidase-inhibitoren.
- De preparaten die adrenaline bevatten, moeten bewaard worden bij 2 à 8° C, de preparaten zonder adrenaline kunnen bij kamertemperatuur bewaard worden.
- Injecteerbare lokale anesthetica: voorzichtig te gebruiken bij patiënten met epilepsie, hartstoornissen of ademhalingsstoornissen.
- Lokale anesthetica aangebracht op de huid: contact met de ogen vermijden. De hoeveelheid te gebruiken product verschilt per indicatie, toedieningsplaats en leeftijd; zorgvuldig nazicht van de SKP is aangewezen.
- Aanbrengen van lidocaïne ter hoogte van de anale streek kan rectale absorptie geven en omzeilt deels het 'first pass'-effect. Patiënten moet worden geadviseerd zich strikt aan de aanbevolen dosering te houden.
- Orofaryngale lidocaïne: anesthesie van de tong of van de mond- en geeft een risico op onbedoeld slikken of bijten. Het is verstandig om de oplossing enkel aan te brengen op de pijnlijke letsels of om niet te eten of te drinken zolang het verdovende effect aanhoudt.
- Sommige pleisters bevatten aluminium of ijzer (vermeld bij de specialiteiten). Bij MRI moeten dergelijke pleisters in de te onderzoeken zone verwijderd worden wegens het risico van brandwonden [*zie Folia september 2012*].

Referentielijst

1. **Witt Katrina ; Potts Jennifer ; Hubers Anna ; Grunebaum Michael F ; Murrough James W ; Loo Colleen ; Cipriani Andrea ; Hawton Keith**, *Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials.*, Aust N Z J Psychiatry, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31729893
2. **Dean R. L. ; Hurducas C. ; Hawton K. ; Spyridi S. ; Cowen P. J. ; Hollingsworth S. ; Marquardt T. ; Barnes A. ; Smith R. ; McShane R. ; et al.**, *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, https://doi.org//10.1002/14651858.CD011612.pub3
3. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management>Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-02-08)
4. **Abbar Mocrane ; Demattei Christophe ; El-Hage Wissam ; Llorca Pierre-Michel ; Samalin Ludovic ; Demaricourt Pierre ; Gaillard Raphael ; Courtet Philippe ; Vaiva Guillaume ; Gorwood Philip ; Fabbro Pascale ; Jollant Fabrice**, *Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial*, BMJ, 2022, https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-067194.full.pdf
5. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-06)
6. **Dynamed**, *Thiopental>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/thiopental#GUID-4F236294-9A1E-4243-B00A-88F732B1A159 (geraadpleegd op 2023-11-14)
7. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (geraadpleegd op 2025-10-23)
8. **Schildmann E.K. ; et al.**, *Medication and Monitoring in Palliative Sedation Therapy: A Systematic Review and Quality Assessment of Published Guidelines*, 2015
9. **Dynamed**, *Palliative Care the Last Hours and Days of Life>Symptom Management in the Last Hours and Days of Life>Management of Noisy Respiratory Secretions*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/palliative-care-the-last-hours-and-days-of-

life#GUID-A1BCB280-1118-4523-ABCC-13C5B3A1B87A (geraadpleegd op 2023-11-16)
10. **van Esch Harriëtte J. ; van Zuylen Lia ; Geijteman Eric C. T. ; Oomen-de Hoop Esther ; Huisman Bregje A. A. ; Noordzij-Nooteboom Heike S. ; Boogaard Renske ; van der Heide Agnes ; van der Rijt Carin C. D.**, *Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2021, https://doi.org/10.1001/jama.2021.14785|https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2784661/jama_van_esch_2021_oi_210093_1633385134.18283.pdf
11. **BMJ Best Practice**, *Anal fissure*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/563/treatment-algorithm?q=Anal%20fissure&c=suggested (geraadpleegd op 2023-12-22)
12. **NHG-Werkgroep**, *NHG-Standaard- Rectaal bloedverlies*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rectaal-bloedverlies (geraadpleegd op 2024-05-01)
13. **Dynamed**, *Use of Topical Anesthetics in Children*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/use-of-topical-anesthetics-in-children#GUID-B149F802-D27B-43C6-A4A6-DAD99BE7D508 (geraadpleegd op 2023-11-14)
14. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>Management>Approach, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-14)
15. **Dynamed**, *Articaine/Epinephrine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/articaine-epinephrine (geraadpleegd op 2023-11-14)

19. Diagnostica

19.1. Radiodiagnostica
19.2. Diagnostica voor magnetische resonantie
19.3. Tuberculine
19.4. Andere diagnostica

- Voor diagnostica die worden gebruikt in de endocrinologie (hormonen en polypeptiden van hypothalame en hypofysaire oorsprong), *zie 5.3. en 5.6.*.
- Voor diagnostica die worden gebruikt in de dermatologie (huidpriktesten), *zie 12.4.4.*.
- Voor diagnostica die worden gebruikt in de oftalmologie, *zie 16.3.*, *16.5. en 16.7.*.

19.1. Radiodiagnostica

Radiodiagnostica hebben als doel het contrast te verhogen van de weefsels, organen of structuren waar ze worden ingebracht of opgenomen. Dat kan door de absorptie van X-stralen te verhogen (gejodeerde contrastmiddelen en bariumsulfaat) of door de T1-relaxatietijd van de protonen te verkorten (gadoliniumderivaten). Bepaalde structuren worden daardoor beter weergegeven. De meest gebruikte radiodiagnostica zijn jodiumpreparaten en barium.

19.1.1. Jodiumpreparaten

De radiodensiteit van jodiumpreparaten hangt af van de jodiumconcentratie, terwijl ongewenste effecten grotendeels afhankelijk zijn van de osmolaliteit van de oplossing.
De verspreiding in het lichaam hangt af van de farmacokinetische en fysische eigenschappen van het contrastmiddel. Preparaten kunnen ionisch of niet-ionisch zijn.
Niet-ionische dimeren hebben de beste verhouding radiodensiteit/osmolaliteit, maar door hun viscositeit zijn ze moeilijker bruikbaar. Hun viscositeit kan een invloed hebben op de distributie binnen het lichaam.
Joodhoudende contraststoffen worden als volgt onderverdeeld:

- joodesters voor lymfografie en voor hysterosalpingografie,
- preparaten met hoge osmolaliteit (ionische monomeren),
- preparaten met lage osmolaliteit of iso-osmolaliteit (niet-ionische monomeren en niet-ionische dimeren).

Contra-indicaties

- Jodium, jomeprol: ernstige hyperthyreoïdie.
- Jodium: longlijden, links-rechtsshunt, ernstige longziekte.
- Joxitalamaat: vermoeden van broncho-oesofageale fistel of risico op aspiratie, dehydratie (vooral bij de pasgeborene).
- Jobitridol: hysterosalpingografie in geval van zwangerschap.
- Jodixanol: gedecompenseerd hartfalen.
- Johexol, jobitridol, joxitalamaat en jodixanol: manifeste thyreotoxicose.

Ongewenste effecten

- Acute reacties (die binnen een uur na de injectie optreden):
  - Milde reacties: jeuk, urticaria, erytheem, nausea of braken, warmtegevoel, angst.
  - Matige reacties: uitgesproken urticaria, licht bronchospasme, faciaal oedeem of larynxoedeem, vasovagale reactie.
  - Ernstige reacties: hemodynamische instabiliteit (o.a. hypotensie, hypertensie), ademhalingsstilstand, hartstilstand, aritmie, convulsies.
- Tardieve reacties (die 1 uur tot 1 week na de injectie optreden):

- (Pseudo)allergische huidreacties: die kunnen tot 48 uur na toediening optreden. Reacties kunnen opnieuw optreden bij nieuwe blootstelling aan hetzelfde product of aan een andere joodhoudende contraststof.
- Zeer zelden: nausea, braken, hoofdpijn, musculoskeletale pijn, koorts.

- Zeer tardieve reacties: hypo- of hyperthyreoïdie, vooral bij patiënten met reeds bestaande schildklierstoornissen.
- Nefrotoxiciteit (in het bijzonder bij risicopatiënten, bv. patiënten met verminderde nierfunctie of ouderen, en bij gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische middelen). Het risico is kleiner met stoffen met lage osmolaliteit.
- Extravasatie van het contrastmiddel: bij snelle intraveneuze toediening, kwetsbare aderen of een atypische injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - De contrastmiddelen mogen tijdens de zwangerschap alleen in geselecteerde gevallen worden gebruikt, maar de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
  - Jopromide: bij blootstelling tijdens de zwangerschap wordt aanbevolen om de schildklierfunctie van het kind te controleren (SKP).
- Borstvoeding:
  - Producten met hoge osmolariteit, joversol en jobitridol: borstvoeding 24 u staken (SKP).
  - Andere producten met lage osmolaliteit (jomeprol, johexol, jopromide en jodixanol): borstvoeding kan verder gegeven worden.

Interacties

- Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door metformine.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische middelen.

Bijzondere voorzorgen

- Extra hydratie gaat het risico van nierfalen door contraststoffen bij risicopersonen tegen.
- Wanneer dringende toediening van joodhoudende contraststoffen noodzakelijk is bij een patiënt met gekende of vermoede (pseudo)allergie ten opzichte van deze producten, worden vooraf corticosteroïden en/of antihistaminica toegediend; er is geen zekerheid over de doeltreffendheid van deze voorbehandeling.[1]
- Gebruik van **metformine**: gelijktijdige toediening van joodhoudende contraststoffen geeft een risico op nefropathie, wat kan leiden tot melkzuuracidose door stapeling van metformine. Over een eGFR-drempelwaarde waaronder het gebruik van metformine moet worden gestaakt bij een onderzoek met gejodeerde contrastmiddelen, zijn de bronnen niet eenduidig. Sommige SKP's stellen voor om de behandeling altijd te stoppen. Andere SKP's en bronnen beperken die stopzetting tot patiënten met een eGFR < 30ml/min/1,73m^2 of < 60ml/min/1,73m^2 , afhankelijk van de gekozen contraststof en toedieningsweg.[2] [3] Het is aangeraden om de nierfunctie te controleren voordat de behandeling met metformine wordt hervat (SKP).
- Voor de meeste jodiumpreparaten gelden een aantal voorzorgsmaatregelen bij patiënten met gestoorde nierfunctie (zie SKP).

19.1.1.1. Joodesters voor lymfografie en hysterosalpingografie

19.1.1.2. Hoge osmolaliteit (ionische monomeren)

19.1.1.3. Lage osmolaliteit

19.1.2. Bariumsulfaat

Contra-indicaties

- (Vermoeden van) perforatie of occlusie ter hoogte van de gastro-intestinale tractus.
- Necrotiserende enterocolitis.
- (Vermoeden van) peritonitis of fistel in de gastro-intestinale tractus.
- Megacolon of toxisch megacolon.
- Ischemie van de darmwand.
- Loslatende postoperatieve hechtingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bariumsulfaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding is mogelijk bij toediening van bariumsulfaat.

19.2. Gadoliniumderivaten bij beeldvorming met magnetische resonantie (MRI)

Plaatsbepaling

- Gadoliniumderivaten zijn chelaten van gadolinium met extracellulaire distributie die de T1-relaxatietijd verkorten, wat een positief contrast oplevert op T1-gewogen beelden. Gadoliniumderivaten worden door de nier uitgescheiden; gadobeenzuur (dimegluminezout) en gadoxetinezuur (dinatriumzout) ook gedeeltelijk door de lever.

Ongewenste effecten

- Nausea, hoofdpijn en huiduitslag: zeldzaam.
- Nefrogene systemische fibrose met orgaanaantasting en huidletsels bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- Overgevoeligheidsreacties met mogelijk levensbedreigende anafylactische shock.
- Er is geen verhoogd risico van ongewenste effecten bij patiënten die overgevoelig zijn voor joodhoudende contraststoffen.
- Bij sommige gadoliniumderivaten bestaat een risico van gadolinium-opstapeling in de hersenen, zonder bewezen neurologische ongewenste effecten.[4]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: gadoliniumderivaten mogen tijdens de zwangerschap alleen in geselecteerde gevallen worden gebruikt, maar de beperkte gegevens tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere ongewenste effecten bij het kind volgens onze bronnen).
- Borstvoeding: het wordt aangeraden om de borstvoeding gedurende 3 tot 4 uur na de injectie te onderbreken. Op basis van onze bronnen zijn er geen aanwijzingen voor schadelijke effecten bij het kind.

Bijzondere voorzorgen

- Voor de meeste van deze middelen gelden een aantal voorzorgsmaatregelen bij patiënten met gestoorde

nierfunctie (zie SKP).

19.3. Diagnostiek van tuberculose

Plaatsbepaling

- Tuberculine wordt gebruikt voor de diagnose van tuberculose: de tuberculinehuidtest (ook wel Mantoux-test of intradermotest genoemd).
- Recombinante eiwitten van *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 + rCFP-10 worden ook gebruikt voor de diagnose van tuberculose en moeten worden toegediend volgens de “Mantoux”-techniek.
- Meer informatie over de diagnostiek van tuberculose is te vinden op *Respiratoire Gezondheid*.
- Tuberculine:
  - Vroegere vaccinatie met BCG of een recente infectie door blootstelling aan niet-tuberculeuze mycobacteriën kan een kruisgevoeligheid en een vals-positieve reactie op de Mantoux-test veroorzaken.
  - De activiteit van het gezuiverde tuberculine wordt hier uitgedrukt in tuberculine-eenheden (TE).
  - Strikt intradermale injectie (in het middelste derde van de onderarm) is belangrijk wegens het risico van ulceratie.
- Recombinante eiwitten van *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 + rCFP-10:
  - Zie *Nieuwigheden geneesmiddelen mei 2026*.
  - Strikt intradermale injectie (in het middelste derde van de onderarm) is be-langrijk.
  - Vroegere vaccinatie met BCG heeft geen invloed op het testresultaat.
  - Er bestaat een risico op een vals-positieve uitslag als de test binnen de 6 weken wordt herhaald.
- Uit onderzoeken blijkt dat de huidtest met rdESAT-6 + rCFP-10 minder gevoe-lig is dan de tuberculinehuidtest, maar dat ze een hogere specificiteit vertoont bij personen die in het verleden met BCG zijn gevaccineerd.
- BCG wordt ook gebruikt in het kader van immunotherapie bij blaaskanker, *zie 13.3.4.*.

Contra-indicaties

- Antecedenten van een ernstige lokale reactie op tuberculine.

Ongewenste effecten

- Pijn, jeuk of irritatie ter hoogte van de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens onze bronnen kunnen tuberculine en recombinante eiwitten van *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 + rCFP-10 veilig gebruikt worden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

19.4. Diverse diagnostica

Plaatsbepaling

- Volgens de verschillende SKP’s:
  - 5-aminolevulinezuur is bedoeld voor de visualisering van maligne weefsel bij het operatief verwijderen van maligne gliomen.
  - Hexaminolevulinaat (intravesicale instillatie) is bedoeld voor cystoscopie bij de diagnosestelling van blaaskanker.
  - Indigokarmijn (indigotine) is bedoeld voor de intra-operatieve detectie van vermoedelijke letsels van de ureter tijdens buik- of bekkenchirurgie.
  - Indocyaninegroen wordt gebruikt bij bepaalde angiografische onderzoeken.
  - Patentblauw is bedoeld voor de visualisering van oppervlakkige lymfevaten.

- Perflutren maakt bij echografie een betere visualisatie van de beweging van de hartwand mogelijk.[5]
- Regadenoson is een selectieve coronaire vaatverwijder die farmacologische stress veroorzaakt bij myocardperfusiescintigrafie en invasieve coronaire angiografie.[6]
- Zwavelhexafluoride, in de echografie, verbetert het echosignaal van het bloed of van vloeistoffen in de urinewegen.[7]

Contra-indicaties

- Indocyaninegroen: overgevoeligheid voor jodium, hyperthyreoïdie.
- Indigokarmijn: overgevoeligheid voor indigokarmijn of voor kleurstoffen, gedecompenseerd hartfalen, hemodynamische instabiliteit.
- Perflutren: pulmonale hypertensie.
- Regadenoson: ritmestoornissen, instabiele angina, ernstige hypotensie, gedecompenseerd hartfalen.
- Zwavelhexafluoride: personen met een rechts-links-shunt, ernstige pulmonale hypertensie, ongecontroleerde hypertensie, ademnood.

Ongewenste effecten

- 5-aminolevulinezuur: hypotensie, nausea, fotosensibiliteit, fotodermatosen.
- Hexaminolevulinaat: blaasspasme, pijn in de blaas, dysurie, urineretentie, hematurie en koorts.
- Indigokarmijn: allergische reacties, bradycardie, tijdelijke verhoging van de bloeddruk.
- Indocyaninegroen: nausea, allergische reacties en zelden coronaire spasmen.
- Patentblauw: urticaria en anafylactische shock.
- Perflutren: dysgeusie, hoofdpijn, opvliegers, warm gevoel, nausea.
- Regadenoson: dyspneu, hoofdpijn, warmte-opwellingen, pijn op de borst, ST-segmentveranderingen, gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid. Zelden ernstige cardiale effecten (ritmestoornissen, infarct).
- Zwavelhexafluoride: ernstige allergische en cardiale ongewenste effecten.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: gebruik van deze middelen is af te raden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: onderbreking van de borstvoeding aangeraden tot 24 u na toediening.

Referentielijst

1. **Torres MJ. ; Trautmann A. ; Böhm I. ; Scherer K. ; Barbaud A. ; Bavbek S. ; Bonadonna P. ; Cernadas JR. ; Chiriac AM. ; Gaeta F.**, *Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity.*, 2021, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170954/
2. **European Society of Urogenital Radiology**, *Contrast Media Safety Committee (ESUR Guidelines 2025)*, https://www.esur.org/esur-guidelines-2025/ (geraadpleegd op 2025-11)
3. **Stockley Drug Interactions**, *Metformin + Iodinated contrast media* (geraadpleegd op 2026-02-10)
4. **van der Molen AJ. ; Quattrocchi CC. ; Mallio CA. ; Dekkers IA.**, *Ten years of gadolinium retention and deposition: ESMRMB-GREC looks backward and forward*, 2023, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10791848/pdf/330_2023_Article_10281.pdf
5. **Dynamed**, *Transthoracic Echocardiography (TTE)>Contrast Echocardiography*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/evaluation/transthoracic-echocardiography-tte#GUID-7D4CB774-E02C-428E-9597-44C9A76F2165 (geraadpleegd op 2024-06-25)
6. **Dynamed**, *Cardiac Stress Testing>Overview and Recommendations>Background*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/evaluation/cardiac-stress-testing (geraadpleegd op 2024-06-25)
7. **Dynamed**, *Sulfur Hexafluoride Lipid Type A Microspheres>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/sulfur-hexafluoride-lipid-type-a-microspheres (geraadpleegd op 2024-06-25)

20. Diverse geneesmiddelen

20.1. Antidota en chelatoren
20.2. Aangeboren metabole aandoeningen en zeldzame ziekten
20.3. Andere weesziekten
20.4. Homeopathische geneesmiddelen

20.1. Antidota en chelatoren

- Voor de algemene aanpak van intoxicatie, *zie Inl.7.1.*
- Met uitzondering van glucose en glucagon bij hypoglykemie uitgelokt door hypoglykemiërende geneesmiddelen, zijn meer specifieke antidota meestal niet geschikt voor gebruik in de eerste lijn. Een ziekenhuis dat patiënten met een acute intoxicatie opvangt, dient uiteraard een reeks antidota in voorraad te hebben. Het samenstellen van deze lijst gebeurt op basis van klassieke werken i.v.m. klinische toxicologie, en best in overleg met het Antigifcentrum.
- Alleen als geneesmiddel vergunde antidota worden hier vermeld. Daarnaast worden ook antidoten gebruikt die voorradig zijn bij het Antigifcentrum of die ingevoerd worden uit het buitenland [*zie Inl.2.11.15.*]. Voor meer informatie kunt u contact opnemen met het Antigifcentrum (tel. **070 245 245** of *www.antigifcentrum.be*).

20.1.1. Antidota bij geneesmiddelenintoxicatie

20.1.1.1. Digoxine-antilichamen bij digitalis-intoxicatie

Plaatsbepaling

- Bij levensbedreigende digitalisintoxicatie worden digoxine-antilichamen gebruikt.[1] Er is in België geen specialiteit geregistreerd. De specialiteit Digifab® is beschikbaar via het Antigifcentrum.

20.1.1.2. Protamine als antidotum van heparine

Plaatsbepaling

- Protamine is een antidoot voor de heparines (*zie 2.1.2.2.1.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van overdosis of hemorragie tijdens heparine- of laag moleculair gewicht heparine (LMWH) therapieën.
- Neutraliseren van de anticoagulerende effecten van heparine of LMWH voor een chirurgische spoedingreep of tijdens cardiopulmonaire bypass ingrepen.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties.
- Hypotensie en bradycardie.

Bijzondere voorzorgen

- De werkingsduur van de heparines is langer dan deze van protamine, en vaak is een tweede inspuiting protamine nodig.
- Voor de heparines met laag moleculair gewicht is de neutralisatie door protamine niet volledig.

Posologie

- 1.400 IE protamine neutraliseren ongeveer 1.400 IE heparine of 1.000 IE anti-Xa van een heparine met

laag moleculair gewicht. Er moet ook rekening worden gehouden met de tijd die is verlopen sinds de toediening van heparine. Een tweede protamine-injectie is vaak noodzakelijk.

20.1.1.3. Vitamine K als antidotum van vitamine K-antagonisten

Plaatsbepaling

- Vitamine K (fytomenadion = vitamine K_1) kan oraal of traag intraveneus gebruikt worden bij overdosering met vitamine K-antagonisten (*zie 2.1.2.1.1.*); het is dikwijls nodig de toediening van vitamine K te herhalen. Vitamine K werkt na enkele uren.
- Complexen van stollingsfactoren hebben een plaats bij overdosering van vitamine K-antagonisten met ernstige bloeding (*zie 2.2.1.*).[2]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van een overdosering met vitamine K-antagonist.

Bijzondere voorzorgen

- Vitamine K mag bij gebruik als antidoot niet intramusculair worden toegediend, omdat er met IM toediening depotvorming optreedt met hieruit doorlopend vrijstellen van vitamine K1 wat problemen kan veroorzaken bij het herstel van de anticoagulerende behandeling. Bovendien kunnen IM-injecties bij patiënten die anticoagulantia krijgen, hematomen veroorzaken.

Posologie

- De dosis vitamine K hangt af de gebruikte vitamine K-antagonist, de ernst van de bloeding en de INR van de patiënt. Voor de correcte dosering, zie rubriek "Bijzondere voorzorgen" in *2.1.2.1.1.* en rubriek "Dosering" in *14.2.1.4.*.

20.1.1.4. Idarucizumab als antidotum van dabigatran

Plaatsbepaling

- Idarucizumab, een monoklonaal antilichaam, is een specifiek antidotum voor dabigatran (*zie 2.1.2.1.2.*). De gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn beperkt [*zie Folia mei 2016*, *Folia februari 2018 en Folia augustus 2022*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Snelle neutralisatie van het antistollingseffect van dabigatran bij volwassenen bij ernstige bloedingen of dringende ingrepen.

20.1.1.5. Andexanet alfa als antidotum van apixaban en rivaroxaban

Plaatsbepaling

- Andexanet alfa, een recombinante geïnactiveerde stollingsfactor Xa, is een specifiek antidotum voor apixaban en rivaroxaban (*zie 2.1.2.1.2.*). De gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn beperkt (*zie Recente info oktober 2022*). Een studie uit 2024 toonde geen significante verschillen in neurologische uitkomst of mortaliteit, maar gebruik van andexanet alfa was wel gelinkt aan een verhoogd risico op trombo-embolische events, waaronder CVA.[3] Dit stelt de risico-batenverhouding in vraag.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Snelle neutralisatie van het antistollingseffect van apixaban en rivaroxaban bij ongecontroleerde of levensbedreigende bloedingen.

20.1.1.6. Glucagon en glucose bij hypoglykemie

Plaatsbepaling

- In geval van hypoglykemie bij een bewuste patiënt moet 10 à 20 gram snel resorbeerbare koolhydraten worden toegediend (bv. 3 suikerklontjes, 5 glucosetabletten, een half glas frisdrank of vruchtensap – geen lightproduct); te herhalen na 15 minuten indien nodig.[4]
- In geval van verminderd bewustzijn moet 10 à 15 gram hypertone glucose intraveneus worden toegediend, of 1 mg glucagon subcutaan, intramusculair, intraveneus of nasaal.[4] [5] Bij die lage doses worden als ongewenste effecten nausea en braken gezien.[5] Het voordeel van de nasale vorm is het gebruiksgemak. Het middel kan worden toegediend bij een bewusteloze patiënt en het is niet nodig om na het toedienen te inhaleren (*zie Folia december 2020*).
- De werkingsduur van glucagon is kort (40 minuten). Het opnieuw optreden van hypoglykemie is mogelijk, zeker voor langwerkende antidiabetica zoals bepaalde insulines en orale sulfamiden.
- De rol van glucagon bij hypoglykemie door recentere antidiabetica is niet goed onderzocht. Overleg met een diabetoloog of spoedarts is aan te raden.
- Intraveneuze glucose is vooral nuttig bij ernstige hypoglykemie, bv. coma, wegens de snelle respons. Dikwijls worden ampullen van 3 of 5 g/10 ml gebruikt. Gezien het irriterende karakter van dergelijke hypertone oplossingen op de venen, geven sommige artsen de voorkeur aan minder geconcentreerde oplossingen: deze zijn minder irriterend, maar men moet een groter volume toedienen.
- De injecteerbare vorm van glucagon wordt best in de koelkast bewaard (SKP). Indien bewaard bij hoogstens 25°C is het maximaal 18 maanden houdbaar (SKP). Na reconstitutie moet het middel onmiddellijk gebruikt worden. De nasale vorm van glucagon dient niet in de koelkast bewaard te worden (SKP).
- Wanneer de hypoglykemie is gecorrigeerd en/of de patiënt opnieuw bij bewustzijn is, moet die nog een maaltijd of snack te eten krijgen (rijk aan trager resorbeerbare koolhydraten).[4]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Glucagon: ernstige hypoglykemie bij patiënten met diabetes.
- Glucose: hypoglykemie.

Contra-indicaties

- Glucagon: feochromocytoom.

Ongewenste effecten

- Glucagon: nausea, braken.
- Nasale vorm van glucagon: ook tranenvloed, hoofdpijn en irritatie van de bovenste luchtwegen.
- Hypertoon glucose IV: weefselbeschadiging bij extravasatie.

Bijzondere voorzorgen

- Nasale vorm van glucagon: als de persoon bewusteloos is, moet die in de laterale veiligheidspositie gelegd worden na toediening van het geneesmiddel.

20.1.1.7. Acetylcysteïne bij paracetamolintoxicatie

Indicaties (synthese van de SKP)

- N-acetylcysteïne (*zie 4.2.2.1.*): intoxicatie met paracetamol.

Ongewenste effecten

- Niet-IgE gemedieerde anafylactische reacties (bv. angio-oedeem, bronchospasme) bij intraveneuze toediening.

20.1.1.8. Naloxon bij intoxicaties met opioïden

Naloxon is een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren (*zie ook 8.4.*).

Plaatsbepaling

- De HGR beveelt aan dat naloxon op de Belgische markt beschikbaar is en gemakkelijk toegankelijk (o.a. in nasale vorm). Deze vorm heeft als voordeel het gebruiksgemak, maar is nog niet beschikbaar op de Belgische markt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute intoxicaties met opioïden om de respiratoire depressie, het gedaald bewustzijn en coma tegen te gaan.

Interacties

- Naloxon is een substraat van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Ongewenste effecten

- Duizeligheid, hoofdpijn, tremoren, nausea, tachycardie, hypo- of hypertensie; zelden: convulsies, hartstilstand, longoedeem, allergische reacties maar zeer zelden anafylactische shock.

Bijzondere voorzorgen

- Te snelle blokkering van de opioïdreceptoren kan bij patiënten met intoxicatie of patiënten die chronisch opioïden gebruiken, acute ontwenningsverschijnselen veroorzaken, met o.a. misselijkheid, braken, zweten, duizeligheid, hyperventilatie, hypotensie, hypertensie en aritmie (met inbegrip van ventrikeltachycardie en ventrikelfibrillatie). Het is daarom belangrijk om naloxon getitreerd toe te dienen.
- De werkingsduur van naloxon is beduidend korter dan deze van de opioïden; daarom is een nauwgezette observatie van de patiënt noodzakelijk en kunnen herhaalde toedieningen of een onderhoudsinfuus noodzakelijk zijn.

20.1.1.9. Flumazenil bij benzodiazepine-intoxicatie

Plaatsbepaling

- De plaats van flumazenil, een benzodiazepine-antagonist, is beperkt. Het wordt vooral gebruikt na toediening van een benzodiazepine voor kleine chirurgische ingrepen. Het gebruik bij overdosering van een benzodiazepine is controversieel vanwege de negatieve risico-batenverhouding bij de meeste patiënten. Flumazenil moet onder strikte bewaking worden gebruikt.[6]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Neutraliseren van de sedatieve effecten van benzodiazepines.

Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van of bestaande epilepsie.
- Patiënten die chronisch benzodiazepines innemen gezien het risico van acute derving met stuipen.
- Patiënten die een benzodiazepine hebben gekregen om een mogelijk levensbedreigende situatie onder controle te houden (bv. controle van de intracraniële druk of status epilepticus).
- Gelijktijdig gebruik van middelen die convulsies (*zie Inl.6.2.8.*) of hartritmestoornissen kunnen uitlokken, onder andere tricyclische antidepressiva.

20.1.1.10. Methyleenblauw bij methemoglobinemie

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute, symptomatische behandeling van methemoglobinemie door geneesmiddelen en chemicaliën (behalve chloraten).

Contra-indicaties

- G6PD-deficiëntie wegens risico van hemolyse (*zie Inl.6.2.11.*).

Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties, nausea, braken, precordiale pijn, hoofdpijn, duizeligheid, beven, verwardheid, blauwgroene verkleuring van de urine.

20.1.2. Antidota bij niet-geneesmiddelenintoxicatie

20.1.2.1. Hydroxocobalamine bij cyanide-intoxicatie

Plaatsbepaling

- Hooggedoseerd hydroxocobalamine wordt gebruikt bij intoxicatie met cyaniden en cyanogene stoffen.[7]
- Hydroxocobalamine in lage doses wordt ook gebruikt bij tekort aan vitamine B_{12} (*zie 14.2.2.5.*).[8]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van bekende of vermoede cyanidevergiftiging voor alle leeftijdscategorieën.

Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties.

Interacties

- Hydroxocobalamine mag niet simultaan langs dezelfde intraveneuze weg toegediend worden als natriumthiosulfaat, een ander cyanide-antidotum, wegens chemische onverenigbaarheid.

20.1.2.2. Natriumthiosulfaat bij cyanide-intoxicatie

Plaatsbepaling

- Natriumthiosulfaat wordt gebruikt bij cyanide-intoxicatie.[9] Het heeft in de SKP ook als indicatie de preventie van de nefrotoxische effecten van cisplatine.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Antidotum bij de behandeling van cyanide-intoxicatie en intoxicatie met natriumnitroprussiaat.
- Preventie van de nefrotoxische effecten van cisplatine.

Ongewenste effecten

- Misselijkheid, braken, gewrichtspijn, spierkrampen.
- Hypernatriëmie en acidose, bij hoge doses.

Interacties

- Natriumthiosulfaat mag niet simultaan langs dezelfde intraveneuze weg toegediend worden als hydroxocobalamine, een ander cyanide-antidotum, wegens chemische onverenigbaarheid.

20.1.2.3. Silibinine bij intoxicatie met amatoxines (groene knolamaniet)

Plaatsbepaling

- Er is geen universeel aanvaarde behandeling van intoxicatie door hepatotoxines. De behandeling heeft als doel te zorgen voor hepatocellulaire bescherming en de excretie van de toxines te vergemakkelijken.
- Silibinine heeft als indicatie (SKP) levernecrose bij intoxicatie met de groene knolamaniet (*Amanita phalloides*).[10]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige leverintoxicatie door paddestoelen die amatoxines bevatten.

20.1.2.4. Atropine bij intoxicatie met cholinesterase-inhibitoren (insecticiden)

Atropine antagoneert de werking van acetylcholine op centrale en perifere muscarinereceptoren met weinig effect op de nicotinereceptoren. Atropine is het prototype van een anticholinerg middel (*zie Inl.6.2.3.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Intoxicatie met cholinesterase-inhibitoren (insecticiden, zenuwgassen).
- Intoxicatie door bradycardiserende geneesmiddelen.
- Voor de andere indicaties van atropine, *zie 1.8.4.1.*

20.1.2.5. Ethanol bij methanol- en ethyleenglycolintoxicatie

Plaatsbepaling

- Ethanol wordt gebruikt bij intoxicatie met methanol (brandalcohol) of ethyleenglycol (bv. antivriesmiddel; indicatie wordt niet vermeld in de SKP). Soms wordt ook fomepizol gebruikt bij methanolintoxicatie (*zie 20.1.2.6.*).[11]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van methanolintoxicatie.

Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Bijzondere voorzorgen

- Gelijktijdig gebruik van ethanol en fomepizol wordt best vermeden omdat het de eliminatie van die twee stoffen vermindert.

20.1.2.6. Fomepizol bij methanol- en ethyleenglycolintoxicatie

Plaatsbepaling

- Fomepizol wordt gebruikt bij een intoxicatie met ethyleenglycol (b.v. antivriesmiddel voor auto's) of met methanol. Soms wordt ook ethanol gebruikt bij ethyleenglycolintoxicatie (*zie 20.1.2.5.*).[11]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van acute ethyleenglycolintoxicatie.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties.
- Sufheid, hoofdpijn, agitatie, dronken gevoel, nausea.

Bijzondere voorzorgen

- Gelijktijdig gebruik van fomepizol en ethanol wordt best vermeden omdat het de eliminatie van beide stoffen vermindert.

20.1.3. Chelatoren

20.1.3.1. Kaliumchelatoren

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperkaliëmie, vooral bij nierinsufficiëntie.

Contra-indicaties

- Polystyreensulfonaat, calcium en natrium: obstructief darmlijden; pasgeborenen met verminderde darmmotiliteit.
- Polystyreensulfonaat, calcium: ook hyperparathyreoïdie; multipel myeloom; sarcoïdose; gemetastaseerd carcinoom.

Ongewenste effecten

- Zirkoniumcyclosilicaat: risico van hypokaliëmie, oedeem.
- Polystyreensulfonaat, calcium: risico van hypercalciëmie, gastro-intestinale stoornissen die ernstig kunnen zijn.
- Polystyreensulfonaat, natrium: risico van hypernatriëmie, gastro-intestinale stoornissen die ernstig kunnen zijn.
- Patiromer: gastro-intestinale stoornissen en hypomagnesiëmie.

20.1.3.2. IJzerchelatoren

Deferasirox, deferipron en deferoxamine vormen met ijzerionen oplosbare chelaten.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Deferoxamine: chronische ijzerstapeling, acute ijzer intoxicatie, chronische aluminiumstapeling.
- Deferasirox en deferipron: sommige ijzerstapelingsziekten.

Contra-indicaties

- Deferasirox: nierinsufficiëntie (SKP).
- Deferipron: voorgeschiedenis van agranulocytose of neutropenie.

Interacties

- Deferasirox is een inhibitor van CYP1A2 en CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Ongewenste effecten

- Deferasirox: leverinsufficiëntie, gastro-intestinale bloedingen, galstenen, renale tubulopathie, verhoging van de creatininemie; regelmatige controle van de nier- en leverfunctie wordt aanbevolen.
- Deferipron: neutropenie en agranulocytose; wekelijkse hematologische controle wordt aanbevolen gedurende het eerste jaar van de behandeling.
- Deferoxamine: reacties t.h.v. de injectieplaats, zelden allergie.

20.1.3.3. Fosfaatchelatoren

De associatie van calciumacetaat + magnesiumcarbonaat is niet meer gecommercialiseerd sinds maart 2025.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Contra-indicaties

- Calciumacetaat: hypercalciëmie, hypercalciurie.
- Sevelamer: darmobstructie.
- Sucroferri-oxyhydroxide: hemochromatose.

Ongewenste effecten

- Calciumacetaat: nausea, pruritus, hypercalciurie.
- Lanthaan: hypo- of hypercalciurie, gastro-intestinale stoornissen.
- Sevelamer: gastro-intestinale stoornissen.
- Sucroferri-oxyhydroxide: gastro-intestinale stoornissen, diarree of obstipatie, zwartverkleuring van de feces.

20.2. Aangeboren metabole aandoeningen en zeldzame ziekten

De combinatie van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat is niet meer gecommercialiseerd sinds juni 2025.

Plaatsbepaling

- Erfelijke aandoeningen van het aminozuurmetabolisme
  - Betaïne wordt gebruikt als adjuvante behandeling van homocystinurie van diverse oorsprong.[12]
  - Carglumaatzuur, een analoog van N-acetylglutamaat, wordt gebruikt bij hyperammoniëmie onder andere ten gevolge van een tekort aan N acetylglutamaatsynthase.[13]
  - Eladocagen exuparvovec is een gentherapie die wordt gebruikt bij aromatische L aminozuurdecarboxylasedeficiëntie met een ernstig fenotype.
  - Fenylbutyraat (natrium- of glycerol-) verlaagt de glutamine- en ammoniaplasmaspiegels in geval van enzymatische stoornis van de ureumsynthese.[14]
  - Lumasiran is een klein interfererend ribonucleïnezuur dat de niveaus van het enzym glycolaatoxidase, dat betrokken is bij de productie van oxalaat, verlaagt. Het wordt gebruikt bij de behandeling van primaire hyperoxalurie type 1.[15]
  - Mercaptamine (cysteamine) wordt gebruikt voor de behandeling van cystinose. Het vermindert de ophoping van cystinekristallen door afbreken van cystine. De orale vormen worden gebruikt bij nefropathische cystinose, de oogdruppels worden gebruikt bij cystine-afzetting in het hoornvlies.[16]
  - Nitisinon, een enzyminhibitor, wordt gebruikt voor de behandeling van erfelijke tyrosinemie type I (tekort aan fumarylaceto-acetase) en alkaptonurie bij volwassenen.[14]
  - Sapropterine, een synthetische versie van het tetrahydrobiopterine (BH4), wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen met hyperfenylalaninemie onder andere ten gevolge van fenylketonurie.[17]
- Erfelijke aandoeningen van het ionenmetabolisme
  - Burosumab, een monoklonaal antilichaam, is geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde hypofosfatemieën.[18]
  - De combinatie van kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat met verlengde afgifte wordt gebruikt voor de behandeling van distale tubulaire acidose.[19]
  - Triëntine wordt gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Wilson (koperstapelingsziekte). Het triëntine is een koperchelator die de urinaire excretie van koper verhoogt.[19]
  - Zink wordt gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Wilson (koperstapelingsziekte). Zink interfereert met de intestinale absorptie van koper.[19]
- Mucoviscidose
  - Ivacaftor en deutivacaftor verhogen de 'gating' van het CFTR-kanaal (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), dat een rol speelt bij de slijmproductie, en worden gebruikt bij de

behandeling van de meeste vormen van mucoviscidose. Ze worden doorgaans gecombineerd met CFTR-eiwitcorrectoren.
    - Lumacaftor, tezacaftor en vanzacaftor zijn CFTR-eiwit (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) correctoren. Ze verhogen de hoeveelheid CFTR-eiwit dat naar het celoppervlak wordt getransporteerd. Ze worden in combinatie met ivacaftor of deutivacaftor gebruikt bij de meeste vormen van mucoviscidose.
    - De combinatie van ivacaftor en tezacaftor is effectiever dan ivacaftor als monotherapie en veroorzaakt minder bijwerkingen dan de combinatie van ivacaftor en lumacaftor [*zie Folia juli 2020*, *Folia mei 2021 en Folia augustus 2022*].
    - De combinatie van deutivacaftor + tezacaftor + vanzacaftor is niet inferieur in effectiviteit aan de combinatie van ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor wat betreft pulmonale criteria op korte termijn [*zie Folia van oktober 2026*]. Het wordt eenmaal per dag toegediend.
- Porfyrieën
    - Givosiran, een RNA dat interfereert met de productie van heemprecursoren, wordt gebruikt ter preventie van aanvallen van acute hepatische porfyrie.[20]
    - Hemine, bereid uit humaan plasma, wordt gebruikt bij de behandeling van acute aanvallen van hepatische porfyrie.[20]
- Spinale spieratrofie
    - Nusinersen is een synthetisch antisense-oligonucleotide intrathecaal gebruikt in de behandeling van 5q-spinale spieratrofie.[21]
    - Onasemnogene abeparvovec is een weesgeneesmiddel voor gentherapie dat na éénmalige toediening het humane 'survival motor neuron'-eiwit (SMN-eiwit) tot expressie brengt. Het wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van 5q spinale spieratrofie.[21]
    - Risdiplam is een pre-mRNA-splitsingsmodificator van survival motor neuron 2 (SMN2) gebruikt in bepaalde vormen van 5q-spinale spieratrofie.[21]
- Erfelijke amyloïdose
    - Acoramidis stabiliseert het transthyretine-eiwit en vertraagt zo de vorming van amyloïde afzettingen in het hart. Het is geïndiceerd voor de behandeling van cardiomyopathie veroorzaakt door transthyretine-amyloïdose bij volwassenen.[22]
    - Eplontersen is een antisense-oligonucleotide, een RNA-sequentie die de productie van defect transthyretine blokkeert. Eplontersen heeft als indicatie polyneuropathie geassocieerd aan erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose bij volwassenen.[23]
    - Patisiran is een dubbelstrengs klein interfererend ribonucleïnezuur dat leidt tot een reductie van het serum-transthyretine. Het wordt gebruikt voor de behandeling van polyneuropathie geassocieerd aan erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose.[22] Het heeft ook als indicatie de behandeling van cardiomyopathie geassocieerd aan erfelijke of wildtype transthyretine-gemedieerde amyloïdose.
    - Tafamidis, een transthyretinestabilisator, wordt gebruikt voor de behandeling van polyneuropathie ten gevolge van erfelijke transthyretine-amyloïdose.[22]
    - Vutrisiran is een dubbelstrengs klein interfererend ribonucleïnezuur dat leidt tot een reductie van het serum-transthyretine. Het wordt gebruikt voor de behandeling van polyneuropathie geassocieerd aan erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose.[22] Het heeft ook als indicatie de behandeling van cardiomyopathie geassocieerd aan erfelijke of wildtype transthyretine-gemedieerde amyloïdose.
- Erfelijk angio-oedeem
    - Berotralstat, een kallicreïneremmer die de productie van bradykinine vermindert, wordt gebruikt ter preventie van aanvallen van hereditair angio-oedeem.
    - De C1-esteraseremmer, bereid uit humaan plasma, wordt gebruikt voor de behandeling van acute crises van hereditair angio-oedeem.[24]
    - Garadacimab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen factor XIIa inhibeert de productie van bradykinine, en wordt gebruikt ter preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem.

- Icatibant, een antagonist van bepaalde bradykininereceptoren en van C1-esterase, wordt gebruikt voor de behandeling van acute crises van hereditair angio-oedeem.[25]
- Lanadelumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen kallicreïne, vermindert de productie van bradykinine, en wordt gebruikt ter preventie van aanvallen van hereditair angio-oedeem.[26]

- Erfelijke aandoeningen van het lysosoommetabolisme (lysosomale ziekten)
  - Agalsidase alfa wordt gebruikt bij de ziekte van Fabry (tekort aan α-galactosidase).[27]
  - Agalsidase bèta wordt gebruikt bij de ziekte van Fabry (tekort aan α-galactosidase).[28]
  - Alglucosidase alfa, avalglucosidase alfa en cipaglucosidase alfa, recombinante enzymen, worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Pompe (tekort aan α-glucosidase).[29] Cipaglucosidase alfa wordt gebruikt in combinatie met miglustat (enzymstabilisator).
  - Eliglustat (enzyminhibitor) wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher (tekort aan β-glucocerebrosidase) [*zie Folia juli 2016*].[30]
  - Elosulfase alfa wordt gebruikt voor de behandeling van het Morquio A syndroom (mucopolysacharidose type IV A, tekort aan N-acetylgalactosamine-6-sulfatase).[30]
  - Galsulfase, een recombinant enzym, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Maroteaux-Lamy (mucopolysacharidose type VI, tekort aan N-acetylgalactosamine-4-sulfatase).[30]
  - Idursulfase, een recombinant enzym, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Hunter (mucopolysacharidose type II, tekort aan iduronaat-2-sulfatase).[30]
  - Imiglucerase (recombinant enzym) wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher (tekort aan β-glucocerebrosidase).[30]
  - Laronidase, een recombinant enzym, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Hurler (mucopolysacharidose type I, tekort aan α-L-iduronidase).[30]
  - Migalastat wordt gebruikt bij de ziekte van Fabry (tekort aan α-galactosidase).[31]
  - Miglustat (enzyminhibitor) wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher (tekort aan β-glucocerebrosidase).[32]
  - Olipudase alfa wordt gebruikt voor de behandeling van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (*acid sphingomyelinase deficiency*, ASMD). Olipudase alfa is bedoeld voor de behandeling van ASMD type A/B of B bij pediatrische en volwassen patiënten.
  - Pegunigalsidase alfa wordt gebruikt bij de ziekte van Fabry (tekort aan α-galactosidase).
  - Velaglucerase alfa (recombinant enzym) wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher (tekort aan β-glucocerebrosidase).[33]
- Diversen
  - Budesonide wordt gebruikt bij primaire immunoglobulineA-nefropathie.
  - Elafibranor is een dubbele agonist van de peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptoren (PPAR)α/δ. Elafibranor wordt gebruikt voor primaire biliaire cholangitis, in combinatie met ursodeoxycholzuur bij volwassenen wanneer de respons op ursodeoxycholzuur onvoldoende is, of als monotherapie bij intolerantie voor ursodeoxycholzuur.
  - De α1-proteïnaseremmer, bereid uit humaan plasma, wordt gebruikt als adjuvante behandeling bij α1-antitrypsinedeficiëntie.[34]
  - Mecasermine, een recombinante humane insuline-achtige groeifactor-1 (*Insulin-Like Growth Factor*-1 of IGF-1), wordt gebruikt bij kinderen en adolescenten met groeiachterstand veroorzaakt door ernstige primaire deficiëntie aan IGF-1.[35]
  - Odevixibat en maralixibat zijn reversibele remmers van de ileale galzuurtransporter die de serumconcentratie van galzuren verlagen. Odevixibat wordt gebruikt voor de behandeling van progressieve familiaire intrahepatische cholestase. Maralixibat wordt ook gebruikt voor de Alagille syndroom.[36]
  - Setmelanotide is een selectieve agonist van de melanocortine 4 receptor (MC4R) en wordt ingezet voor de behandeling van obesitas en het reguleren van honger bij patiënten met het Bardet-Biedl-syndroom of met biallelische mutaties in de genen POMC, PCSK1 of LEPR of van hypothalamische oorsprong.

- Teduglutide, een GLP-2-analoog, wordt gebruikt bij kortedarmsyndroom.[37]
- Vosoritide is een gemodificeerd C-type natriuretisch peptide, dat via binding aan de NPR-B receptor de activiteit van FGFR3 vermindert. In geval van achondroplasie (dwerggroei) is het FGFR3-gen, wat de botgroei reguleert, permanent ingeschakeld waardoor de normale botgroei belemmerd wordt.

20.3. Homeopathische geneesmiddelen

Plaatsbepaling

- Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen formele evidentie dat ze meer werkzaam zijn dan placebo [*zie Folia januari 2018*]. De werkzaamheid van homeopathische geneesmiddelen werd de voorbije jaren onderzocht in verschillende meta-analyses en systematische reviews. Deze meta-analyses komen steeds tot dezelfde conclusie: de studies zijn van slechte kwaliteit, niet reproduceerbaar en het is onmogelijk vast te stellen of het effect van homeopathische geneesmiddelen groter is dan het placebo-effect.[38]
- De Europese Unie heeft voor homeopathische geneesmiddelen procedures voor "registratie" (vereenvoudigde procedure) of "vergunning" (volledige procedure) vastgelegd in een Europese richtlijn die in 2006 werd omgezet in een Belgisch koninklijk besluit (voor meer informatie, *zie Folia januari 2018* en de *website van het FAGG*).
- De vereisten zijn anders dan die voor de "klassieke" geneesmiddelen.
- Het repertorium vermeldt enkel de "vergunde" homeopathische geneesmiddelen, met andere woorden de middelen die een volledige procedure hebben doorlopen.

Referentielijst

1. **Dynamed**, *Digoxin Immune Fab (Ovine)>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/digoxin-immune-fab-ovine#GUID-8FB91D96-E831-4B71-8095-ABA34CF74A86 (geraadpleegd op 2042-02-02)
2. **BMJ Best Practice**, *Toxic ingestions in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/885/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-02)
3. **Stuart J. Connolly ; Mukul Sharma ; Alexander T. Cohen ; Andrew M. Demchuk ; Anna Członkowska ; Arne G. Lindgren ; Carlos A. Molina ; Daniel Bereczki ; Danilo Toni ; David J. Seiffge ; David Tanne ; Else Charlotte Sandset ; Georgios Tsivgoulis ; Hanne Christensen ; Jan Beyer-Westendorf ; Jonathan M. Coutinho ; Mark Crowther ; Peter Verhamme ; Pierre Amarenco ; Risto O. Roine ; Robert Mikulik ; Robin Lemmens ; Roland Veltkamp ; Saskia Middeldorp ; Thompson G. Robinson ; Truman John Milling ; Vitor Tedim-Cruz ; Wilfried Lang ; Anders Himmelmann ; Per Ladenvall ; Mikael Knutsson ; Ella Ekholm ; Andrew Law ; Amanda Taylor ; Tetyana Karyakina ; Lizhen Xu ; Kate Tsiplova ; Sven Poli ; Bernd Kallmünzer ; Christoph Gumbinger ; Ashkan Shoamanesh**, *Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2313040
4. **Domus Medica/ SSMG**, *Diabetes Mellitus Type 2*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/384?searchTerm=diabete (geraadpleegd op 2017-12-19)
5. **Worel**, *Beleid bij acute hypoglykemie met verminderd bewustzijn*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/6223?searchTerm=hypoglycémie (geraadpleegd op 2022-09-21)
6. **BMJ Best Practice**, *Benzodiazepine overdose>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000222 (geraadpleegd op 2024-02-02)
7. **Dynamed**, *Cyanide Poisoning>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/cyanide-poisoning (geraadpleegd op 2024-02-02)
8. **BMJ Best Practice**, *Vitamin B12 deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/822/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-02)
9. **BMJ Best Practice**, *Inhalation injury>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/656/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-02)

10. **Dynamed**, *Mushroom Poisoning>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/mushroom-poisoning#GUID-203A84E1-C6FC-4CFB-B839-A1A6EBDDABE8 (geraadpleegd op 2024-02-02)
11. **BMJ Best Practice**, *Toxic ingestions in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/885/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-02)
12. **Dynamed**, *Betaine Anhydrous*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/betaine-anhydrous (geraadpleegd op 2024-02-02)
13. **Dynamed**, *Carglumic Acid*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/carglumic-acid (geraadpleegd op 2024-02-02)
14. **Dynamed**, *Urea Cycle Disorders>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/urea-cycle-disorders#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-02-05)
15. **Dynamed**, *Hyperoxaluria>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperoxaluria#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-02-05)
16. **Dynamed**, *Cystinosis>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/cystinosis#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-02-05)
17. **BMJ Best Practice**, *Phenylketonuria>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/867/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
18. **Dynamed**, *Burosumab-twza*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/burosumab-twza (geraadpleegd op 2024-02-02)
19. **BMJ Best Practice**, *Wilson's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/427/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
20. **BMJ Best Practice**, *Acute intermittent porphyria>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/235/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-02)
21. **BMJ Best Practice**, *Muscular dystrophies>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/969/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
22. **BMJ Best Practice**, *Amyloidosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/444/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
23. **Dynamed**, *Overview of Amyloidosis>Overview and Recommendations>Management*, DynaMed, 2025, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/overview-of-amyloidosis#MANAGEMENT
24. **BMJ Best Practice**, *Urticaria and angio-oedema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/844/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-05)
25. **BMJ Best Practice**, *Urticaria and angio-oedema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/844/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-02)
26. **BMJ Best Practice**, *Urticaria and angio-oedema>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/844/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-02-05)
27. **Dynamed**, *Agalsidase Alfa*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/agalsidase-alfa#GUID-D80301DD-22E6-42C2-92DF-30733148C335 (geraadpleegd op 2024-02-02)
28. **Dynamed**, *Agalsidase Beta*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/agalsidase-beta (geraadpleegd op 2024-02-02)
29. **BMJ Best Practice**, *Common hereditary lysosomal storage diseases>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1021/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-02)
30. **BMJ Best Practice**, *Common hereditary lysosomal storage diseases>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1021/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-02)
31. **Dynamed**, *Fabry Disease>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/fabry-disease#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-02-19)
32. **BMJ Best Practice**, *Common hereditary lysosomal storage diseases>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1021/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-02-05)

33. **BMJ Best Practice**, *Common hereditary lysosomal storage diseases*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1021/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
34. **BMJ Best Practice**, *Alpha-1 antitrypsin deficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1075/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
35. **Dynamed**, *Mecasermin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mecasermin (geraadpleegd op 2024-02-05)
36. **BMJ Best Practice**, *Biliary atresia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/739/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-02-05)
37. **BMJ Best Practice**, *Short bowel syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/994/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-05)
38. **Dynamed**, *Homeopathy>Evidence*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/homeopathy#GUID-6571E87C-F1EF-4DF6-9F68-7DFCFB1A11D1 (geraadpleegd op 2024-02-19)

Symbolen

Voorschrift (zie ook *Inl.3.*)

R/ Medisch voorschrift vereist

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

Terugbetaling (zie ook *Inl.4.2.*)

a, b, c, cs, cx : voor meer uitleg over deze terugbetalingscategorieën, zie Inl.4.2.

Terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. in de meeste gevallen na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling (a priori controle)

Terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, maar met a posteriori controle

J Speciale tegemoetkoming van het RIZIV voor de anticonceptiva voor vrouwen jonger dan 21 jaar

h Terugbetaling slechts in kliniekverband

Chr speciale tegemoetkoming van het RIZIV bij bepaalde patiënten met chronische pijn

"Goedkoop" geneesmiddel (zie Inl.4.2. voor meer uitleg)

Geneesmiddel dat niet behoort tot de "goedkope" geneesmiddelen (zie Inl.4.2. voor meer uitleg)

Geneesmiddelenbewaking (zie ook *Inl.6.2.1.*)

Geneesmiddel waarvoor bijzondere aandacht wordt gevraagd i.v.m. ongewenste effecten

Geneesmiddel waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" vereist zijn (oranje driehoek op de website)

Doping (zie ook *Inl.3.*)

Ⓓ Product vallend onder de WADA-lijst van verboden substanties in de sport

ⓓ Product dat niet verboden is, maar een positieve dopingcontrole kan geven

Nierinsufficiëntie (zie ook *Inl.6.1.2.*)

dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie

dosisreductie of contra-indicatie reeds bij matige nierinsufficiëntie

Inleiding

1. Cardiovasculair stelsel

2. Bloed en stolling

3. Gastro-intestinaal stelsel

4. Ademhalingsstelsel

5. Hormonaal stelsel

6. Gynaeco-obstetrie

7. Urogenitaal stelsel

8. Pijn en koorts

9. Osteo-articulaire aandoeningen

10. Zenuwstelsel

11. Infecties

12. Immuniteit

13. Antitumorale middelen

14. Mineralen, vitaminen en tonica

15. Dermatologie

16. Oftalmologie

17. Neus-Keel-Oren

18. Anesthesie

19. Diagnostica

20. Diverse geneesmiddelen

Op www.bcfi.be: het Repertorium met regelmatige updates en prijsvergelijkingstabellen